DIE ÖSTROGENAUSSCHEIDUNG VOR, WÄHREND UND NACH GABEN VON ÄTHINYLÖSTRADIOL UND ÄTHINYL-19-NORTESTOSTERONACETAT IN VERSCHIEDEN HOHER DOSIERUNG

Sabine Ruhnau

1967

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach.

DIE ÖSTROGENAUSSCHEIDUNG VOR, WÄHREND UND NACH GABEN VON ÄTHINYLÖSTRADIOL UND ÄTHINYL-19-NORTESTOSTERONACETAT IN VERSCHIEDEN HOHER DOSIERUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sabine Ruhnau

aus Bochum

München 1967

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. KAISER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1967

UNIV.
LEIDEN
NBL.

F Ü R M E I N E E L T E R N

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0006

I N H A L T

I. EINLEITUNG

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Östrogene Steroidhormone
2. Äthinylöstradiol (ÄÖ)
3. Gestagene
4. 17-α-Äthinyl-19-Nortestosteronacetat (ANTA)

III. METHODIK

1. Chemische Methoden zur Östrogenbestimmung im Harn
2. Arbeitsvorschrift

IV. SPEZIELLER TEIL

Eigene Untersuchungen bei Leer-, Sequential-, Hemm- und Absetzzyklen

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

VIII. ABBILDUNGEN

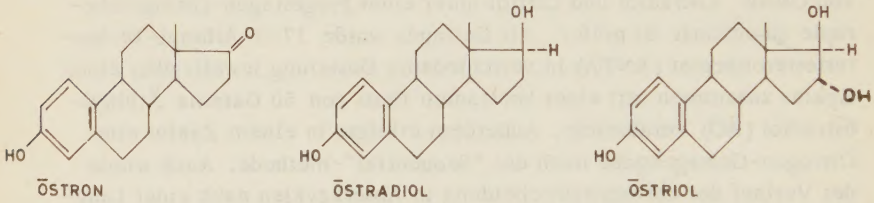
I. EINLEITUNG

Die Vielzahl der auf dem Markt erscheinenden Kontrazipientia, Östrogene und Progestagene in verschieden hoher Dosierung enthaltend, läßt die Frage nach der optimalen Minimaldosis immer mehr in den Vordergrund treten. Von Interesse ist weiterhin, wie das Ovar nach Absetzen einer Langzeitbehandlung reagiert, ob die Östrogen-Progesteronbildung eingeschränkt ist und gegebenenfalls wie lange.
Seit die drei klassischen Östrogene und Pregnandiol als Ausscheidungsform des Progesterons durch moderne analytische Verfahren relativ genau im Harn bestimmt werden können, hat man ein Kriterium in der Hand, das zuverlässig über den Stoffwechsel der ovariellen Hormone Auskunft gibt.
Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Aufgabe, die Ausscheidung von Östron, Östradiol und Östriol unter einer Progestagen-Östrogentherapie quantitativ zu prüfen. Als Gestagen wurde 17-α-Äthinyl-19-Nortestosteronacetat (ANTA) in verschiedener Dosierung jeweils über einen Zyklus zusammen mit einer konstanten Dosis von 50 Gamma Äthinylöstradiol (ÄÖ) verabreicht. Außerdem erfolgte in einem Zyklus eine Östrogen-Gestagengabe nach der "Sequential"-methode. Auch wurde der Verlauf der Östrogenausscheidung in Absetzzyklen nach einer Langzeitbehandlung registriert.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. ÖSTROGENE STEROIDHORMONE

Östrogen wirkende Stoffe sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Dabei ist diese Wirkung nicht notwendigerweise an ein Steroidgerüst gebunden, durch das sich die Keimdrüsenhormone vor allem auszeichnen. Deswegen grenzt man am besten die natürlich vorkommenden östrogenen Hormone (Steroidhormone) gegen die östrogen wirksamen Naturstoffe ab. Als dritte Gruppe wären dann noch die östrogen wirksamen Stoffe steroider oder nicht steroider Art zu erwähnen, die durch chemische Synthese entstanden sind.
Bisher konnten im Harn der normalen geschlechtsreifen Frau neben den drei klassischen Östrogenen 16-epi-Östriol und 16-α-Hydroxyöstron nachgewiesen werden. SERCHI (44) fand 1953 weiterhin 16-Keto-Östron. MAKER (30) hatte vorher über die Östrandiole A und B berichtet, isomere Verbindungen die nur im Harn der nicht schwangeren Frau zu finden sind. Die klassischen Östrogene sind wie folgt charakterisiert:



ÖSTRON ÖSTRADIOL ÖSTRIOL

Östron, ein ungesättigtes Diketon, kristallisiert in einer rhombischen (Schmelzpunkt 254 °C) und einer monoklinen Form (Schmelzpunkt 256 °C).
Östradiol, das Dihydroöstron, kommt in zwei isomeren Verbindungen vor: α-Östradiol (Schmelzpunkt 174-178 °C) hat die Hydroxylgruppe an C^{17} in cis-Form und ist biologisch unwirksam. 17-ß-Östradiol hat seinen Schmelzpunkt bei 223 °C.
Östriol, das Hydrat des Östrons, ist 40-100 mal im biologischen Test schwächer wirksam als 17-ß-Östradiol und hat den Schmelzpunkt bei 281 °C. Die Hydroxylgruppen befinden sich an C^{3}, C^{17} und C^{16}.

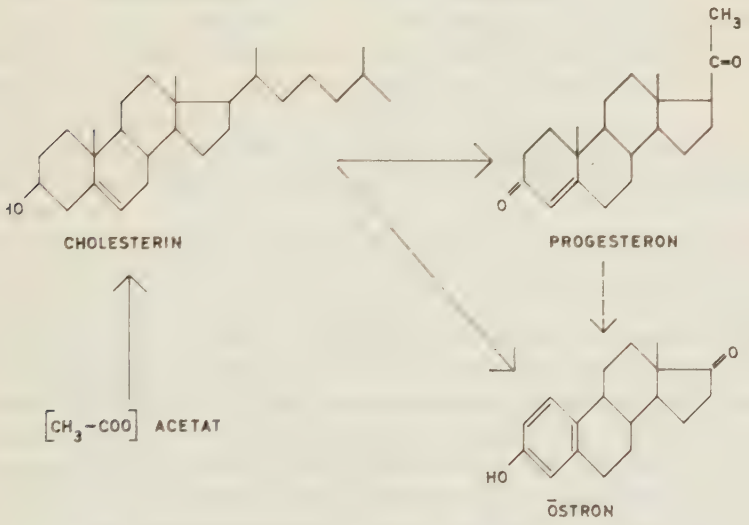
Das Ovarium als Östrogenbildner

Unter dem Einfluß der gonadotropen Hormone FSH und LH werden in den Ovarfollikeln Östrogene produziert. Das geschieht hauptsächlich durch die Granulosazellen und die der Theca interna. Die Östrogene werden in die Follikelflüssigkeit abgegeben und liegen dort in freier Form vor. Es werden hier nur Östron und Östradiol, kein Östriol gefunden, was dafür spricht, daß Östron und Östradiol die primären Ovarialhormone sind. Weiter bildet das Corpus luteum der zweiten Zyklushälfte Östrogene, ebenso das Corpus luteum graviditatis, besonders in den ersten Schwangerschaftsmonaten.

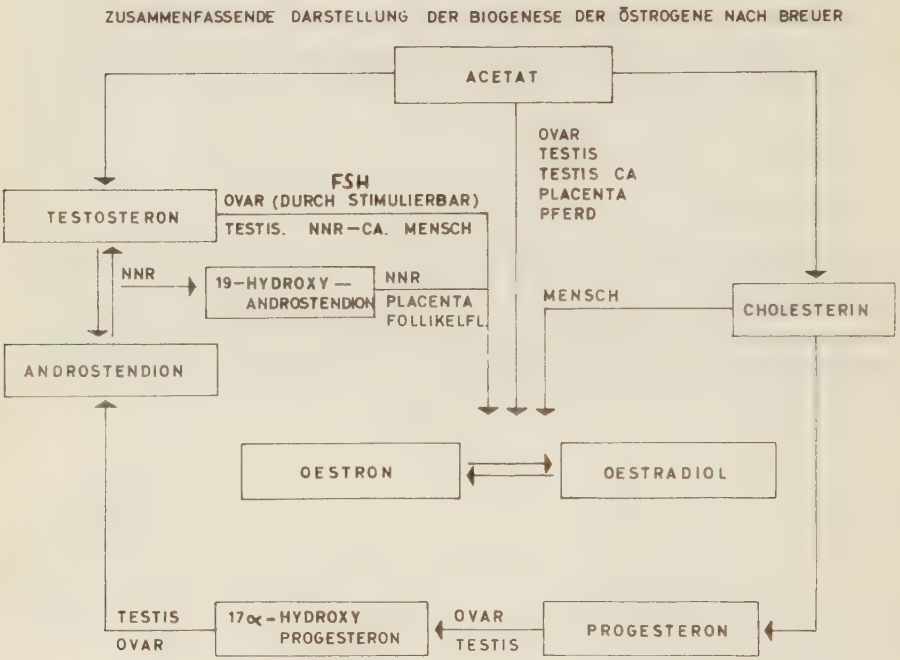
Die Biogenese

Der Organismus kann auf zwei verschiedenen Reaktionswegen Östrogene bilden:

1. Bildung des Östrogenmoleküls aus Azetat (Acetyl CoA) direkt aus, oder durch den Abbau von Cholesterin. Plazenta, Testes und Ovarien können aus radioaktivem Azetat radioaktives Östradiol (17-ß) und Östron bilden. Nach SAVARD (42) verläuft die Reaktion folgendermaßen:



2. Aromatisierung von C^{19}- zu C^{18} Steroiden. BAGGET und Mitarbeiter (1) gelang es, dies zu beweisen, indem sie nach Inkubation von Schnitten eines normalen Ovars einer 31 jährigen Frau mit radioaktivem Testosteron, radioaktives Östradiol isolierten. Durch die gleiche Methode ließen sich dann auch Östron und Östriol nachweisen.



Der Zwischenstoffwechsel

Die Inaktivierung der Östrogene erfolgt vor allem in der Leber, die im Zwischenstoffwechsel der Steroidhormone von zentraler Bedeutung ist. Epimerisierungs- und Konjugierungsvorgänge (chemische Bindung an Schwefel- und Glukuronsäure) stehen hier neben Hydroxylierungen. Dabei kann sich der quantitative und qualitative Charakter des Östrogenmoleküls ändern, wie PUCK am Östriol, ein in 16-α-Stellung hydroxyliertes Östrogenmolekül, gezeigt hat (38, 39). Östriol hat eine spezifische Wirkung auf Vagina und Cervix uteri. Kinetische Untersuchungen ergaben (4, 5), daß die Hydroxylierungen von 17-ß-Östradiol zu 6-Hydroxy-Östradiol (17-ß) und Östriol in Rattenleberschnitten etwa

mit gleicher Geschwindigkeit ablaufen. Eine Bildung von Östriol aus Östron, das offenbar nur von einer 6-Hydroxylase angegriffen wird, erfolgt erst dann, wenn aus Östron durch Reduktion genügend Östradiol (17-ß) gebildet worden ist. BROWN (8) fand nach intramuskulärer Injektion von 1-2 mg Östron, bzw. Östradiol(17-ß) 45 % der auf die Gesamtmenge berechneten Östrogene, die im Urin wiedergefunden wurden, als Östriol ausgeschieden. Foglich wird Östron auf die gleiche Weise umgesetzt wie Östradiol (17-ß). Weiter geht daraus hervor, daß im Organismus schnell ein Gleichgewicht zwischen Östron und Östradiol (17-ß) erreicht wird.

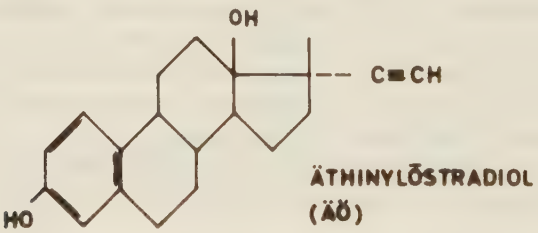
Die Ausscheidung der Östrogene im Harn

Nach BROWN werden 16 % der parenteral applizierten Östrogene in Form von Östron, Östradiol und Östriol im Harn wiedergefunden. Unter Berücksichtigung methodischer Verluste erhöht sich diese Größe auf 22-23 %. Die Kurvenverläufe der Östrogenausscheidung im Harn sind in zeitlicher Hinsicht repräsentativ für die Schwankungen der ovariellen Bildung. BEER (2) fand, daß die Verstoffwechslung und Clearance von applizierten Östrogenen so schnell erfolgt, daß sie größtenteils noch am Injektionstag in Form der drei klassischen Östrogene im Harn wiedergefunden werden. Ausgangswerte werden allerdings erst drei bis vier Tage später erreicht. Nach BROWN beträgt die mittlere ovarielle Östrogenausschüttung pro Zyklus 4,8 mg, nach HAMMERSTEIN (18) 3,3-6,9 mg. Adrenale Anteile der Östrogenausscheidung und eventuell mit der Nahrung zugeführte Östrogene bleiben hierbei unberücksichtigt.
Andererseits sind in dieser Berechnung auch nicht die zahlreichen neuentdeckten Östrogenmetabolite enthalten, deren biologische Wirkung noch weitgehend unbekannt ist.
HAMMERSTEIN (18) hat die Östrogenausscheidung bei zehn zyklusstabilen Frauen gemessen und Mittelwerte für die einzelnen Zyklusphasen angegeben.
Quantitativ verhält sich nach BROWN die Östron/Östradiolfraktion zum Östriol wie annähernd 1 zu 1. Dieser Quotient kann bei verschiedenen pathologischen Zuständen verschoben sein.
KAISER und Mitarbeiter ermittelten die in Abbildung 1 dargestellten Durchschnittswerte bei 17 Frauen während des normalen Zyklus (23). Auf der Abszisse sind jeweils die Östrogenanalysen zahlenmäßig angegeben, die zu diesem Zeitpunkt im Zyklus bei verschiedenen Frauen gemacht wurden.
Während des ersten Zyklusdrittels sind die Östrogenwerte niedrig. Etwa um den 7., 8. Tag setzt ein kontinuierlicher Anstieg der drei Östrogene ein, der sein Maximum um den 13. und 14. Tag hat. Dieses Maximum fällt ungefähr mit

der Ovulation und dem Anstieg der Basaltemperatur zusammen. Nach einem kurzen Abfall, etwa drei Tage nach dem Ovulationsmaximum, steigt die Östrogenausscheidung wieder auf ein höheres Plateau, das Maximum der Lutealphase, um erst kurz vor der Menstruation abzufallen. Während sich am ovulatorischen Östrogengipfel alle Fraktionen beteiligen, ist der luteale Anstieg nur beim Östron und Östriol ausgeprägt (50). Die Östrogenausscheidungskurve erlaubt es, Rückschlüsse auf die Ovarialtätigkeit zu ziehen. Der Ovulationsgipfel zeigt an, daß eine Ovulation kurz bevor steht. Nach LORAINE kann aus einem Vergleich der Östrogen- und der Pregnandiolausscheidung sicher geschlossen werden, ob eine Ovulation stattgefunden hat oder nicht.

2. ÄTHINYLÖSTRADIOL (ÄÖ)

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde als östrogener Anteil in den Kombinationspräparaten Äthinylöstradiol (ÄÖ) verwandt.



Es wurde 1938 von INHOFFEN et al. (20) dargestellt. Bei der kastrierten Ratte ist es nach parenteraler Verabreichung ebenso wirksam wie Östradiol (17-ß), nach oraler sogar 17 mal wirksamer.
HAHN (14) fand, daß man mit einer Gesamtmenge von 2 mg das ruhende Endometrium nach Kastration in hohe Proliferation bringt. Dabei gibt es individuelle Unterschiede. So benötigt man in einigen Fällen nur 1,2 mg, in anderen mehr als 2 mg. Wenn die Gesamtmenge über 20 Tage verabreicht wird, wird ein stärkerer Endometriumeffekt erzielt als bei nur 14-tägiger Verteilung. ÄÖ ist 90 mal wirksamer als Östradiol (17-ß), wenn beide per os gegeben werden.

3. GESTAGENE

Natürliche Gestagene

Progesteron als das natürliche gestagene Hormon dient der Vorbereitung und Erhaltung der Schwangerschaft. Durch seine kurz vor und besonders nach dem Follikelsprung einsetzende Wirkung erfolgt die zweite Phase im Aufbau der Uterusschleimhaut, die Sekretionsphase. Das Sekret der Cervixdrüsen verliert seine Spinnbarkeit, die LH-Ausschüttung der Hypophyse läßt nach und die Pregnandiolausscheidung im Urin nimmt zu. Die Basaltemperatur wird um 0,3 bis 0,5 °C erhöht.

Die Isolierung, Synthese und Konstitutionsaufklärung gelang 1934 ALLEN und WINTERSTEINER, HARTMANN und BUTENANDT. Progesteron wird in der Leber, aber wahrscheinlich auch in den Nieren inaktiviert. Die inaktivierten Stoffe werden durch die Nieren und zum Teil auch durch die Galle ausgeschieden. Dabei ist ein enterohepatischer Kreislauf anzunehmen (49).

1954 wurde von KAUFMANN und Mitarbeiter aus sprungreifen Follikeln, Corpora lutea und Plazenten eine weitere Substanz isoliert, die ähnliche Eigenschaften hatte wie das Progesteron (48, 49). Es handelte sich um ein Gemisch aus 20-α- und 20-ß-Isomeren des Δ-4-3-Ketopregnen-20-ol, weniger wirksame Metabolite des Progesterons.

Progestagene

Progestagene sind synthetisch hergestellte Stoffe mit Progesteronwirkung. Sie rufen zwar nicht alle oben erwähnten Veränderungen in gleicher Weise wie das Progesteron hervor, besitzen jedoch dessen einzelne Eigenschaften in verschieden starkem Maße und sind damit dem Progesteron für manche Indikationen überlegen.

Es gibt folgende Definition: Progestagene sind fähig, im sog. Claubergtest das proliferierte, mit Östrogenen vorbehandelte Endometrium des Kaninchens in die Sekretionsphase zu transformieren.

Heute werden zwei Gruppen von Progestagenen verwandt, die sich hinsichtlich ihrer chemischen Struktur unterscheiden:

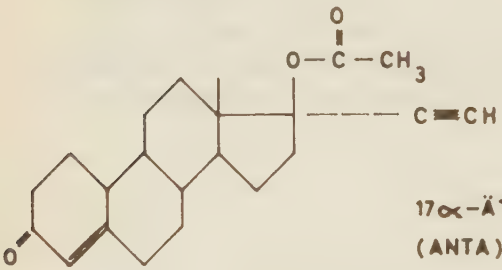
a) Abkömmlinge des Progesterons mit einer acetylierten Hydroxylgruppe in 17-α-Stellung und einer Substitution des H-Atoms am C^6.

Es war JUNKMANN (21), der 1954 durch die Entdeckung der starken und lang anhaltenden Wirkung des Esters des 17-α-Hydroxyprogesterons zeigen konnte, daß die gestagene Wirkung nicht ausgesprochen spezifisch strukturgebunden ist.

In der Klinik hat sich dieses Gestagen als gut und in hoher Dosierung anwendbares Depotgestagen bewährt.
b) Derivate des 19-Nortestosterons mit einer Acetylgruppe in 17-α-Stellung und das Acetat dieses Steroids. Diese Verbindungen sind oral auch in niedriger Dosierung stark wirksame Gestagene.

4. 17-α-ÄTHINYL-19-NORTESTOSTERONACETAT (ANTA)

In der vorliegenden Arbeit wurde als Progestagen 17-α-Äthinyl-19-Nortestosteronacetat (ANTA) verwandt.



17α-ÄTHINYL-19 NOR TESTOSTERONACETAT (ANTA)

Am Endometrium bewirken die Nortestosteronderivate eine weitgehend typische Transformation, wenn ausreichend Östrogene vorher und gleichzeitig gegeben werden. Nach längerer Verabreichung ohne Östrogenzugabe reagiert das Stroma deziduaähnlich, ohne entsprechende Entwicklung der Drüsen (starre Sekretion). Das wird besonders deutlich, wenn die Substanz schon in der Follikelphase verabreicht wird (31). Schließlich kommt es zur Endometriumatrophie. Ein Teil dieser Progestageneffekte beruht auf der antiöstrogenen Wirkung der Präparate. Deswegen werden die Nortestosteronderivate vielfach mit Östrogenen kombiniert (27, 40, 43, 47).
Die ovulationshemmende Wirkung von ANTA scheint vor allem auf seinem antigonadotropen Effekt zu beruhen (11, 13, 15).
Um über das Hypophysen-Zwischenhirnsystem die Ovulation zu unterdrücken, kommen drei verschiedene Möglichkeiten in Frage (41).

1) Hemmung der Ausschüttung von LH und FSH.
2) Hemmung der Ausschüttung von LH allein, woraus eine Störung des FSH/LH-Gleichgewichts folgt.
3) Antagonisierung der Gonadotropinwirkung am Ovar, bzw. Beeinflussung der Reaktionsbereitschaft des Ovars.

Nach PINCUS (36) scheint vor allem die Bildung bzw. Ausschüttung des LH durch das Gestagen blockiert zu werden, so daß in der zweiten Phase des künstlich anovulatorischen Zyklus im allgemeinen kein Gelbkörper vorgefunden wird. POTS (37) testete ANTA im Aufbauversuch und es erwies sich bei peroraler Zufuhr als das zur Zeit am stärksten wirksame Gestagen. Nach Gesamtdosen von 10-20 mg war eine Schleimhaut mit normaler Sekretion zu beobachten. Damit erwies sich das Acetat als wirksamer als 17-α-Äthinyl-19-Nortestosteron (ANT). Außerdem wurde im Tierexperiment durch die Acetylierung eine Verminderung der androgenen und anabolen Wirkung erreicht (32).

Schon bei einer Dosis von 1 mg täglich trat ein starker thermogenetischer Effekt auf.

III. METHODIK

1. CHEMISCHE METHODEN ZUR ÖSTROGENBESTIMMUNG IM HARN

Statt der früher verwandten biologischen Bestimmungsverfahren (Allen Doisy-test u. a.) werden heute die viel exakteren chemischen Methoden benützt, mit denen es möglich ist, schon kleinste Hormonmengen zu erfassen.
BROWN gelang es 1955 Östron, Östradiol (17-ß) und Östriol exakt getrennt aus dem Harn zu isolieren. Sein Verfahren beruht auf der Colorimetrie, also einer Farbreaktion der Östrogene mit verschiedenen Reagentien.
Er griff dabei auf KOBER (26) zurück, der 1931 vorschlug, die Farbreaktion der Östrogene mit verdünnter Schwefelsäure auszunützen. Diese Methode ist inzwischen so gut eingeführt und so zuverlässig, daß heute vielfach die Östrogene als "Kober-Chromogene" bezeichnet werden.
BROWN bezog in sein Verfahren weiter die Ultra-Violett-Spektrophotometrie ein, die 1948 von FRIEDGOOD, GARST und HAAGEN-SMIT (12) entwickelt worden war. Dabei wird die optische Dichte der gereinigten, gefärbten Östrogenfraktionen im BECKMANN-Quarz-Spektrophotometer gemessen. Sie verwandten zur Färbung 70 %ige Schwefelsäure.
Die BROWN'sche Methode gebraucht die nach der Allen'schen Korrekturformel rechnerisch ausgewerteten Extinktionen. Dadurch werden die störende Extinktion des oxydierten Quinols ("Background") und nicht eliminierbarer Urochrome weitgehend ausgeschaltet.
NOCKE (33) gab 1961 eine weitere Verfeinerung des BROWN'schen Verfahrens an, welche die Koberreaktion, also die Färbung der drei Östrogenfraktionen betrifft.
Diese Reaktion vollzieht sich in zwei Stufen:

a) Zugabe von H_2SO_4 zu den drei Östrogenfraktionen ----→ gelb-grüne Fluoreszens
b) Zugabe von H_2O zu den drei Östrogenfraktionen ----→ rosa Färbung

NOCKE fand optimale Bedingungen für die zweite Stufe der Reaktion, indem er gegenüber früheren Autoren
a) die Konzentration der Schwefelsäure erniedrigte,
b) die anschließende Kochzeit erhöhte,
c) ein weiteres Oxydationsmittel (Hydrochinon) hinzufügte.
Außerdem veränderte er die Wellenlänge des UV-Lichtes, bei der die Extinktionen bestimmt werden.

2. ARBEITSVORSCHRIFT

Das von NOCKE erweiterte Brown'sche Verfahren zur Trennung und quantitativen Bestimmung der Östrogene im Harn vollzieht sich in folgenden Schritten:

I Hydrolyse und Extraktion

a) 200 ml eines 24-Stundenurins werden unter dem Refluxkondensator zum Kochen gebracht, mit 30 ml HCl (11 n) versetzt und 60 Minuten lang weiter gekocht. Rasche Abkühlung.
b) Der hydrolysierte Urin wird dreimal mit insgesamt 400 ml Äther nach dem Drei-Scheidetrichtersystem ausgeschüttelt.
c) Waschen des Ätherextraktes mit
1) 80 ml einer gesättigten $NaHCO_3$ Lösung ph 10,5, wodurch die saure Fraktion entfernt wird.
2) 20 ml NaOH 8 %ig. Diese Phase wird mit 80 ml $NaHCO_3$ 8 %ig zu ph 10,5 neutralisiert und wieder mit dem Äther geschüttelt.
3) 20 ml 8 %iger gesättigter $NaHCO_3$.
4) 10 ml aqua dest.

II Extraktion der Phenolfraktion und Methylierung

a) Nach dem Eindampfen des Ätherextraktes bis zum Trocknen wird der Rückstand mit 1 ml Äthanol versetzt und abgekühlt.
b) Der Rückstand wird mit 25 ml Benzol in den Scheidetrichter gebracht, der schon 25 ml Leichtpetroleum enthält. Die Östriolfraktion wird zweimal mit 25 ml H_2O extrahiert und zusammen mit 0,9 g H_3BO_3 und 4 ml 20 %iger NaOH in einen Kolben gebracht.
Die Extraktion der Östron/Östradiolfraktion erfolgt zweimal mit 25 ml 1,6 %iger NaOH. Sie wird in einen Kolben mit 0,9 g H_3BO_3 gebracht.
c) Nach Zugabe von 1 ml Dimethylsulfat werden die Fraktionen für 30 Minuten in ein Wasserbad von 37 °C gestellt. Danach werden erneut 1 ml Dimethylsulfat und 2 ml 20 %iger NaOH zu den Lösungen gegeben, die wiederum 30 Minuten auf 37 °C erwärmt werden.

III Extraktion der methylierten Östrogene

Nachdem störende Substanzen durch 2,5 ml H_2O_2 (30 %ig) und 10 ml NaOH (20 %ig) entfernt wurden, wird die methylierte Östriolfraktion mit 25 ml Ben-

zol und die Östron/Östradiolfraktion mit 25 ml Leichtpetroleum extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit 5 ml H_2O gewaschen.

IV Chromatographie

Sie führt zur Trennung der drei Östrogenfraktionen und entfernt die störenden Chromogene der Rohextrakte.
Die standisierten Glasröhren enthalten eine Alaunerdesäule, die von unten nach oben folgendermaßen aufgebaut ist:
a) Watteschicht,
b) 2 g Aluminiumoxyd, das zuvor mit adäquaten Mengen H_2O inaktiviert wurde,
c) in Essig-Äthanol gewaschener Quarzsand.
Nachdem die in Benzol, bzw. Leichtpetroleum gelösten Östrogenfraktionen die entsprechend angefeuchteten Säulen passiert haben, wird die Östriolsäule gewaschen mit:
1) 12 ml eines Gemisches von 1,4 % Äthanol in Benzol.
Die durchgelaufene Flüssigkeit wird verworfen.
2) 15 ml eines Gemisches von 2,5 % Äthanol in Benzol. Diese Lösung enthält die Östriolfraktion.
Die zweite Säule, durch die die methylierte Östron/Östradiolfraktion gelaufen ist, wird gereinigt mit:
1) 12 ml eines Gemisches von 12 % Benzol in Leichtpetroleum das anschließend verworfen wird,
2) 15 ml 40 % Benzol in Leichtpetroleum,
3) weitere 12 ml desselben Gemisches.
Diese Lösung enthält die Östronfraktion.
4) 12 ml Benzol zum Herauslösen des Östradiolmethyläthers.

V Quantitative Erfassung der Östrogene

a) Verdampfen des Lösungsmittels:

Nach Zusetzen von Hydrochinon (4 mg) in Äthanollösung (0,2 ml von 2 % w/v) zu den Östrogenfraktionen wird abdestilliert und der Rückstand am Vakuum getrocknet.
Drei Behälter, die nur Hydrochinon enthalten, werden in gleicher Weise präpariert und dienen später bei der Extinktionsbestimmung als Vergleichsreagentien.

b) Färbung oder Koberreaktion (modifiziert nach NOCKE)

Für das Zustandekommen der Koberreaktion ist eine phenolische Hydroxyl- oder Methylgruppe an C^3, sowie ein intakter Ring D mit O_2-Funktion in C^{17} notwendig.

	Koberreaktion					
	1. Stufe			2. Stufe		
	Kober-reag.(ml)	H_2SO_4 v/v	Koch-zeit	Zugef. H_2O(ml)	Gesamt-H_2SO_4 Konz.	Koch-zeit
Östradiol A B	2,8	55 %	20 Min.	0,4	48,1 %	10 Min.
Östron	2,1	66 %	20 Min.	1,1	43,4 %	6 Min.
Östriol	2,1	76 %	20 Min.	1,1	49,8 %	14 Min.

Bei BROWN lagen die Schwefelsäureentkonzentrationen um 7-13 % höher.

Nach dem zweiten Kochvorgang wird rasch abgekühlt und dann erfolgt:

VI Die Messung der Extinktionen im BECKMANN-Quarz-Spektralphotometer, Modell DU

Die Extinktion der Fraktionen wird bei folgenden Wellenlängen gemessen:

Östradiol	480 mμ	518 mμ	556 mμ
Östron	474 mμ	515 mμ	556 mμ
Östriol	472 mμ	514 mμ	556 mμ

Die gewonnenen Extinktionswerte E_1, E_2, E_3 werden nach der Allen'schen Korrekturformel ($E = 2\ E_2-(E_1+E_2)$) ausgewertet. Die Menge der Östrogenmethyläther in Gamma werden durch Eintragen der errechneten Extinktionswerte in eine Standartkurve erhalten. Anschließend wird auf die 24-Stundenurinmenge umgerechnet.

Wiederfindungsversuche

In einem hormonarmen (Knaben-) Urin wird die Östrogenmenge bestimmt und demselben Urin in einer zweiten Probe nach der Hydrolyse eine bekannte Menge Reinhormonlösung zugesetzt. Aus der Differenz der beiden Werte ergeben sich für die einzelnen Fraktionen die Arbeitsverluste.

Mit den Veränderungen im endokrinen System, die die Verabreichung einer Östrogen-Gestagen-Kombination mit sich bringen, haben sich viele Autoren beschäftigt.

BUCHHOLZ (10, 11) untersuchte Gestagene in verschieden hoher Dosierung allein und kombiniert mit ÄÖ bezüglich ihrer Fähigkeit, eine Ovulation zu unterdrükken. Bei den normal menstruierenden Frauen war, nach der Östrogenausscheidung zu schließen, das Follikelwachstum gehemmt. In einer Gruppe allerdings war es zwar ebenfalls eingeschränkt, aber die Östrogenausscheidung zeigte einen midcyclepeak, der jedoch unter den Werten der Kontrollzyklen lag. Aus den gleichzeitig durchgeführten Pregnandiolbestimmungen konnte aber geschlossen werden, daß auch hier die Ovulation und die Bildung eines normalen Corpus luteum gehemmt waren. Auch werden die Östron- und Östradiolwerte um 1 bis 5 Gamma durch die in diesen Fraktionen erscheinenden Stoffwechselprodukte der zugeführten Präparate überhöht. Wenn dies berücksichtigt wird, ist die Hemmung der körpereigenen Östrogenproduktion noch deutlicher sichtbar. Außerdem fand BUCHHOLZ in einigen Gruppen die Östrogenfraktionen in ihrer Proportionalität zueinander verschoben und schloß daraus, daß unter der Behandlung eine Änderung im Östrogenstoffwechsel auftritt. Angaben über die Auswirkung auf die Steroidsekretion der Ovarien, die durch die Messung der Urinausscheidung bestimmt werden kann, macht auch KAISER (22, 24, 25). Er fand in 19 Zyklen von 13 Frauen, die Anovlar (4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) und Lyndiol (5 mg Äthinyl-4-Östren-17-ol + 0,15 mg ÄÖ-3-Methyläther) erhielten, im Vergleich zu den Normzyklen die Östrogenausscheidung um rund ein Drittel verringert. Die Östriolfraktion konnte als typisch für die Hemmung der endogenen Östrogenproduktion angesehen werden. Sie war um 50 bis 80% gegenüber den Normzyklen verringert. Damit entsprechen diese Werte denen, die bei mittelschwerer Ammenorrhoe, oder bei Frauen in den ersten Jahren nach der Menopause gefunden werden.

In den Absetzzyklen nach Langzeitbehandlung fand KAISER die Östrogenwerte in den ersten Tagen niedriger als in den Normzyklen und den Basaltemperaturabfall langsamer. Das Menstruationsintervall war länger, aber in 90 % der untersuchten Fälle handelte es sich um einen biphasischen Zyklus.

LORAINE (28, 29) untersuchte den Einfluß der Gestagen-Östrogen-Kombinationspräparate Anovlar und Enovid (9,85 bzw. 5 mg Norethinodrel + 0,15 bzw. 0,1 mg ÄÖ-3-Methyläther) auf das Endokrineum durch Bestimmung der Östrogen-, Pregnandiol- und Gonadotropinausscheidung. Er fand in drei Fällen die Ovulation unterdrückt, die Östrogenausscheidung etwa um die Hälfte reduziert, die Pregnandiolausscheidung niedrig. Schon im ersten unbehandelten Zyklus kam es in allen Fällen zum typischen Anstieg der Östrogenausschei-

dung und zur praemenstruellen Zunahme des Pregnandiols. Obwohl die Präparate über 9 bis 44 Monate eingenommen worden waren, handelte es sich immer um einen zwar verlängerten, aber biphasischen Zyklus. Die Östrogenwerte lagen im Vergleich zu früheren Kontrollzyklen niedriger.

SHEARMAN (45, 46) untersuchte 15 Zyklen bei fünf Frauen, die mit Anovlar behandelt wurden. Er fand, daß sich die Östrogenausscheidung um etwa die Hälfte der Ausgangswerte für Östron und Östriol verminderte. Östradiol konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Bei einer Patientin kam es im fünften Behandlungsmonat zu einer ansteigenden Ausscheidung von Östrogenen, wie sie in einem Spontanzyklus zu finden ist. SHEARMAN nimmt an, daß hier die Follikelreifung nicht unterdrückt wurde. Ein Corpus luteum wurde aber nicht gebildet, da der praemenstruelle Pregnandiolanstieg ausblieb. Der erste unbehandelte Zyklus nach einem Jahr zeigte eine Östrogen- und Pregnandiolausscheidung, die für einen protrahierten, biphasischen Zyklus sprach. Eine Patientin konzipierte im ersten Absetzzyklus.

HELLER (19) fand bei Ovulationshemmung mit Enovid, wohl methodisch bedingt, eine Erhöhung der Gesamtöstrogenausscheidung. HALLER (16, 17) führt die erhöhte Östrogenausscheidung, die er bei drei von vier Patientinnen bei einer Anovlar-Behandlung feststellte, auf Stoffwechselprodukte zurück, die beim Abbau von ANTA und ÄÖ entstehen. In einem Fall stieg die Ausscheidung sogar im Verhältnis zum Normzyklus um das dreifache an. Die Absetzzyklen nach Langzeitbehandlung waren im allgemeinen ovulatorisch, wobei die Ovulation zuweilen um acht bis zehn Tage verspätet auftrat.

PEETERS und Mitarbeiter (34, 35) gaben ANTA und ÄÖ in verschieden hoher Dosierung. Bei zu geringer Gestagendosis kam es zu Durchbruchsblutungen, was durch ÄÖ in verschieden hoher Dosierung nicht verhindert werden konnte. Bei einer Kombination von 4 mg ANTA und 60 Gamma ÄÖ waren die Nebenerscheinungen gering. Diese Dosierung wird als optimal angesehen, obwohl nach PEETERS die Dosis für jede Frau einzeln festgelegt und fortlaufend angepaßt werden sollte.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN BEI LEER-, SEQUENTIAL-, HEMM- UND ABSETZZYKLEN

Mit dem von NOCKE erweiterten Brown'schen Verfahren zur Östrogenbestimmung im Urin wurden insgesamt 10 Zyklen von 3 Frauen untersucht.
Nach der Bestimmung der Östrogenausscheidung im Normzyklus wurden bei der ersten Patientin Zyklen untersucht, in denen sie ANTA in verschiedener Dosierung (1 mg, 2,5 mg, 4 mg) zusammen mit jeweils 50 Gamma ÄÖ einnahm. Einen Zyklus lang erhielt sie Östrogene und Gestagene nach der Sequentialmethode: Vom 5.-19. Zyklustag 50 Gamma ÄÖ und vom 20.-25. Zyklustag je 50 Gamma ÄÖ und 2,5 mg ANTA.
Die zweite Patientin war 18 Monate lang mit Anovlar (4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) behandelt worden. Nach Bestimmung des zweiten normalen Zyklus wurde die Östrogenausscheidung während zweier folgender Zyklen gemessen, in denen sie 1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ und 4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ erhielt.
Im dritten Fall handelte es sich um eine Frau, die 12 Monate lang Etalontin (2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) erhalten hatte. Hier wurde die Östrogenausscheidung in den ersten beiden Zyklen nach Absetzen des Medikaments bestimmt.
In allen Fällen handelte es sich um Patientinnen, die einen biphasischen Zyklus hatten. Dies war durch den Verlauf der Basaltemperatur und der Östrogenausscheidung in Leerzyklen festgestellt worden.
Die Frauen waren angehalten, unter der Therapie den gesamten 24-Stundenurin zu sammeln und abzuliefern. Weiter wurde von ihnen regelmäßig während der Tabletteneinnahme und auch in den Absetzzyklen die Aufwachtemperatur gemessen.
Bei den Laboruntersuchungen wurde jeweils der 48-Stundenurin verarbeitet.
In den nachstehenden Tabellen entsprechen die Gammawerte der drei Östrogenfraktionen den in 24 Stunden ausgeschiedenen Mengen.
Gewöhnlich wurde um den 7. Tag mit den Bestimmungen begonnen und während eines Zyklus durchschnittlich 11 Analysen durchgeführt.

FALL I

Frl. A.R., 22 Jahre alt, O-Para, Menarche mit 12 Jahren.
Regel: 28-32/8, Blutung normal, am 1. und 2. Tag Dysmenorrhoen.
Größe: 163 cm, Gewicht 49 kg

TABELLE 1 (Abbildung 2) Leerzyklus

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	36,7	450	3,6	4,1	13,7	21,4
10	36,5	1355	3,8	1,5	10,0	15,3
12	36,5	750	7,9	5,5	8,9	33,3
14	36,5	860	10,6	8,0	15,1	33,7
16	36,8	1210	15,8	11,4	23,3	50,5
18	36,8	1100	9,1	3,2	15,2	27,5
20	36,7	1245	12,6	4,2	23,2	40,0
22	36,8	1490	4,1	3,9	22,0	30,0
24	36,9	1250	13,0	6,5	29,0	48,5
26	36,8	1365	12,7	4,6	30,8	48,1
28	36,7	1415	13,4	4,8	27,5	45,7
30	36,8	900	1,4	1,4	9,0	11,8

Mit den Untersuchungen wurde am 8. Tag des 30-tägigen Zyklus begonnen. In allen Fraktionen zeigt sich ein Anwachsen der Ausscheidungsmengen bis zum 15./16. Tag, dem Ovulationsgipfel. Das Maximum der Corpus-luteum-Phase ist ab dem 23./24. Tag besonders ausgeprägt. Die Basaltemperatur weist einen biphasischen Verlauf auf.
Menstruationsdauer: 8 Tage
Tagesdurchschnittswert für die Gesamtöstrogene: 33,4 Gamma.
Davon entfallen in der Proliferationsphase auf die Östron/Östradiolfraktion 14,3 Gamma, in der Lutealphase 13,6 Gamma. Für Östriol liegen die entsprechenden Werte bei 14,2 und 22,4 Gamma.

TABELLE 2 (Abbildung 3)

Frl. A.R.
50 Gamma ÄÖ vom 5.-19. Tag
50 Gamma ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20.-24. Tag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	36,3	1000	2,7	2,1	7,3	12,1
10	36,7	990	3,2	4,9	8,4	16,5
12	36,7	1225	2,6	5,0	17,3	24,9
14	36,3	1325	4,5	3,6	8,5	16,3
16	36,4	1000	3,5	3,5	15,7	22,7
18	36,5	1000	6,1	7,3	11,8	25,2
20	36,3	1175	5,4	9,3	19,3	34,0
22	36,8	1450	4,6	1,4	8,6	14,6
24	36,8	1250	4,3	-	5,9	10,2
26	36,7	1000	4,4	1,6	4,7	10,7

Mit den Untersuchungen wurde am 7. Tag des 28-tägigen Zyklus begonnen. Der thermogenetische Effekt des Gestagens wurde am 21. Zyklustag deutlich.
Entzugsblutungsdauer: 6 Tage.
Bei einem Tagesdurchschnitt für die Gesamtöstrogene von 18,1 Gamma fallen auf

	Östron/Östradiol (Gamma)	Östriol (Gamma)
a) im gesamten Zyklus	7,9	10,8
b) vom 1.-19. Tag (50 Gamma ÄÖ)	9,1	13,6
c) vom 20.-27. Tag (50 Gamma ÄÖ + 2,5 mg ANTA)	5,4	8,2

TABELLE 3 (Abbildung 4)

Frl. A.R.
1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Tag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
6	36,7	1050	3,2	0,5	3,9	7,6
8	36,8	1050	2,5	0,2	4,6	7,3
10	37,0	750	3,4	1,5	3,6	8,5
12	36,7	1145	3,0	1,8	3,7	8,5
14	36,6	1225	2,0	2,1	5,0	9,1
16	36,7	1550	0,3	1,3	7,9	9,5
18	36,5	850	1,0	1,5	6,5	9,0
20	36,6	1230	-	1,1	6,0	7,1
22	36,5	1225	0,1	1,4	1,5	3,0
24	36,5	1000	4,8	1,7	8,7	15,2
26	36,6	1000	2,7	-	7,3	10,0

Die Untersuchungen begannen am 6. Tag des 27-tägigen Zyklus. Die Basaltemperatur zeigt deutlich den thermogenetischen Effekt des Medikaments.
Dauer der Entzugsblutung: 5 Tage.
Tagesdurchschnitt für die Gesamtöstrogene: 8,7 Gamma.
Dabei entfallen auf die Östron/Östradiolfraktion 3,3 Gamma, auf Östriol 5,4 Gamma.

TABELLE 4 (Abbildung 5)

Frl. A.R.
2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Zyklustag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24^h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	36,6	900	4,3	1,2	7,6	13,1
10	36,6	900	3,0	1,4	5,6	10,0
12	36,6	1150	4,6	2,2	7,8	14,6
14	36,7	1150	7,4	2,0	7,4	16,8
16	36,3	1100	2,4	3,0	3,5	8,9
18	36,5	1050	2,8	4,0	4,2	11,0
20	36,8	1000	5,4	3,3	6,0	14,7
22	36,5	1150	3,3	1,9	4,0	9,2
24	36,9	1050	2,7	0,4	2,8	5,9
26	36,7	1050	2,1	2,0	3,2	7,3

Mit den Östrogenbestimmungen wurde am 7. Tag des 27-tägigen Zyklus begonnen. Die Basaltemperatur zeigt einen schwankenden Verlauf, läßt aber den thermogenetischen Effekt des Gestagens erkennen.
Dauer der Entzugsblutung: 6 Tage.
Tagesdurchschnittswert für die Gesamtöstrogene: 11,6 Gamma.
Davon entfallen auf die Östron/Östradiolfraktion 6,7 Gamma, auf Östriol 5,8 Gamma.

TABELLE 5 (Abbildung 6)

Frl. A.R.

4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Zyklustag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24^h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
7	37,0	1150	6,0	3,0	4,5	13,5
9	37,0	1075	8,3	5,1	8,9	22,3
11	36,9	1050	3,4	2,5	5,3	11,2
13	36,8	1000	4,0	3,3	4,6	11,9
15	36,7	675	5,6	3,9	6,7	16,2
17	37,0	1325	4,2	1,7	4,6	10,5
19	36,6	1430	4,2	1,7	3,0	8,9
21	36,6	1030	9,1	2,4	3,2	14,7
23	36,9	975	2,4	1,8	8,0	12,2
25	36,7	1410	3,8	1,5	5,1	10,4
27	37,0	1125	2,7	3,3	5,5	11,5

Mit den Bestimmungen wurde 7. Tag des 26-tägigen Zyklus begonnen. Die Basaltemperatur zeigt den thermogenetischen Effekt des Gestagens nicht deutlich.

Dauer der Entzugsblutung: 6 Tage.

Tagesdurchschnitt für die Gesamtöstrogene: 13,0 Gamma.

Dabei entfallen auf die Östron Östradiolfraktion 7.6 Gamma und auf Östriol 5,4 Gamma.

Bei Frau A.R. (Tabelle 1, Abbildung 2) ist der Leerzyklus dem Verlauf der Östrogenausscheidung und der Basaltemperatur nach als ovulatorisch anzusehen. Ovulationsgipfel am 15./16. Tag, und Maximum der Corpus luteum Phase ab dem 23./24. Tag, mit besonders großem Östron- und Östriolanteil, sind ausgeprägt. Die Basaltemperatur beginnt von einem Tiefpunkt, am 14. Tag gelegen, also kurz vor dem ersten Ausscheidungsmaximum, etappenweise bis zum 17. Tag anzusteigen und bleibt bis kurz vor der Menstruation auf einem um rund 0,3 °C höher liegenden Niveau.

Aus Tabelle 2 und Abbildung 3 sind die Östrogenwerte zu ersehen, die bei derselben Patientin gewonnen wurden, als ihr ANTA und ÄÖ nach der "Sequential"-Methode verabreicht wurden: 50 Gamma ÄÖ vom 5.-19. Tag und 2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 20.-24. Tag.

Bis zum 11./12. Zyklustag ergeben sich niedrige, aber besonders beim Östriol ansteigende Werte. Nach kurzzeitigem Abfall, wieder beim Östriol ausgeprägt, kommt es am 19./20. Tag, an dem mit der Einnahme des Kombinationspräparates begonnen wird, zu einem Ausscheidungsmaximum in allen drei Fraktionen. Danach fallen die Gammawerte, wiederum am deutlichsten beim Östriol, stark ab.

Wenn insbesondere die Östriolausscheidung im Sequentialzyklus bei Patientin A.R. mit der im Normzyklus verglichen wird, so fällt auf, daß die Werte für den 11./12. Tag um 8,4 Gamma höher liegen (Abbildung 12). Nach einem Abfall verlaufen die Ausscheidungsdiagramme für das Östriol ungefähr parallel. Die Werte für den Sequentialzyklus betragen dabei rund 86 % der des Leerzyklus. Schon nach eintägiger Einnahme des Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates sinkt die Östriolausscheidung um mehr als die Hälfte des Vortragswertes, bis zum Zyklusende fällt sie weiter ab.

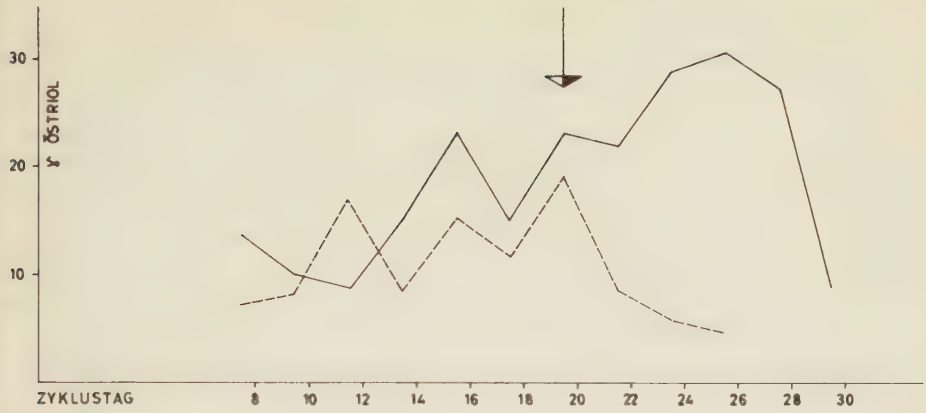


ABBILDUNG 12

——— Östriolausscheidung im Leerzyklus bei Pat. A.R.
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. während der Einnahme von 50 Gamma ÄÖ + 2,5 mg ANTA nach der "Sequential"-Methode. Der Pfeil in der Zeichnung gibt den ersten Tag der Einnahme des Kombinationspräparates an. Erläuterungen s. Text.

Im folgenden wurden der Patientin A.R. 1 mg ANTA, kombiniert mit 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Zyklustag verabreicht. Aus Tabelle 3 und Abbildung 4 sind die gefundenen Werte zu ersehen.
Die Östrogenausscheidung zeigt während des ganzen Zyklus ein einheitlich niedriges Bild. Die Gesamtöstrogene waren um 76 % gegenüber dem Leerzyklus erniedrigt. Das Östriol mit durchschnittlichen Tageswerten von 5,4 Gamma war um 71,6 % verringert.
Seinen Ausscheidungsverlauf zeigt Abbildung 13.

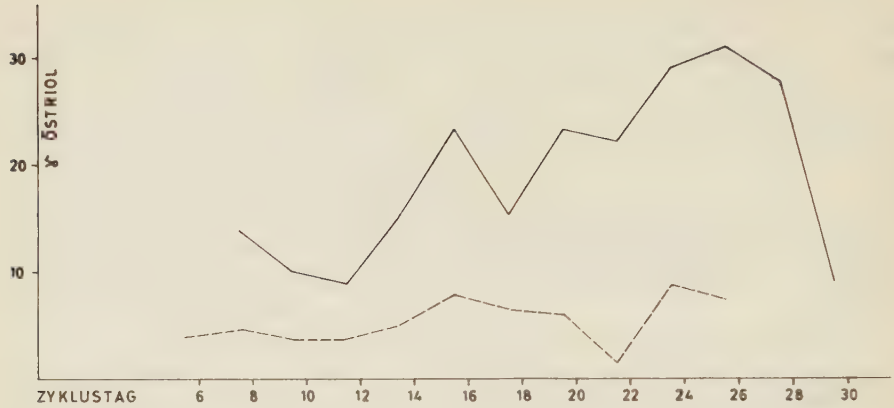


ABBILDUNG 13

——— Östriolausscheidung im Normzyklus bei Pat. A.R.
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. nach Einnahme von 50 Gamma ÄÖ + 1 mg ANTA vom 6.-25. Zyklustag (s. Text).

Die Basaltemperatur steigt am ersten Tag nach der ersten Einnahme des Kombinationspräparates an, ihr weiterer Verlauf ist monophasisch. Die Entzugsblutung, am dritten Tag nach Absetzen des Präparates beginnend, ist gegenüber der Menstruation um drei Tage verkürzt.
Tabelle 4 und Abbildung 5 geben die Östrogenausscheidungswerte des folgenden Zyklus wieder, in dem der Patientin 2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6. bis zum 25. Zyklustag verabreicht wurden.
Bezugnehmend auf den 1-mg-Zyklus liegt hier der Tagesdurchschnitt für die Östron/Östradiolfraktion mit 6,7 Gamma um 3,4 Gamma höher.
Die Östriolausscheidung sinkt im Zyklusverlauf um rund 5 Gamma ab, ohne ein absolutes Maximum aufzuweisen (Abbildung 14).
Dabei liegt der Tagesdurchschnitt für das Östriol bei 5,8 Gamma, was eine Reduzierung um 68,4 % gegenüber dem Normzyklus bedeutet.

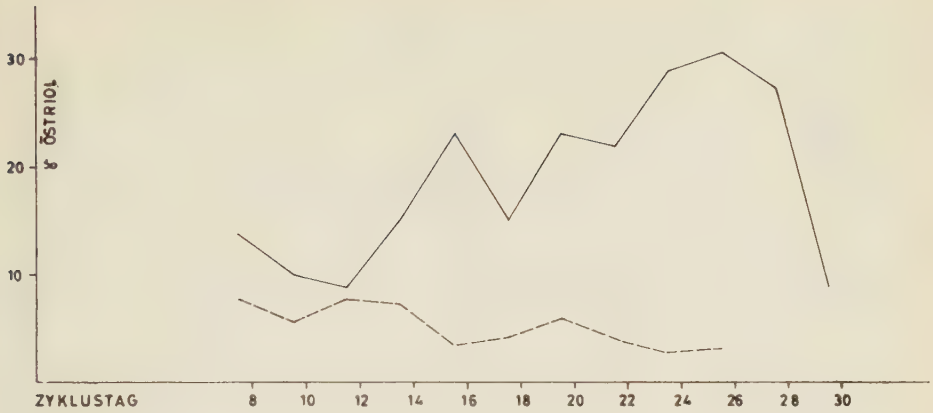


ABBILDUNG 14

——— Östriolausscheidung bei Pat. A.R. im Normzyklus.
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. nach Einnahme von 2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Zyklustag (s. Text).

Die Basaltemperatur steigt am Tag nach der ersten Tabletteneinnahme um 0,4 °C an und bleibt trotz schwankenden Verlaufs auf dem höheren Plateau. Zwei Tage nach Absetzen des Präparates setzt die Entzugsblutung ein, die mit sechs Tagen Dauer wenig gegenüber der Menstruation verkürzt ist.

Im folgenden Zyklus wurde die Dosis auf 4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ erhöht. Die Östrogenausscheidungen sind aus Tabelle 5 und Abbildung 6 zu ersehen. Die Werte lagen um durchschnittlich 60,5 % niedriger als im Leerzyklus und damit um 5,7 % über denen des 2,5-mg-Zyklus. Die Östron/Östradiolfraktion ist mit einem Tagesdurchschnitt von 7,6 Gamma noch weiter angewachsen. Der Ausscheidungsverlauf ist in Abbildung 15 für das Östriol dem im Normzyklus gegenübergestellt.
Mit dem Absinken der Gammawerte für das Östriol zum Zeitpunkt der Ovulation und der Lutealphase im Normzyklus ist ein dem 2,5 mg-Zyklus ähnliches Bild gegeben. Mit 5,4 Gamma war die tägliche Östriolausscheidung im Mittel wieder dieselbe.

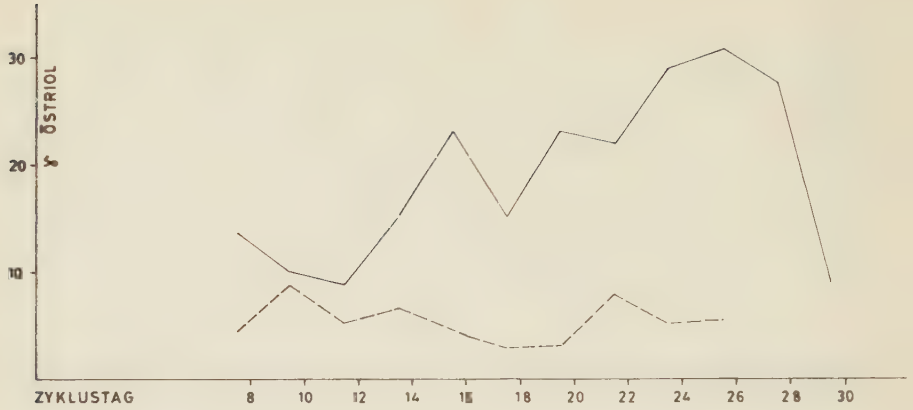
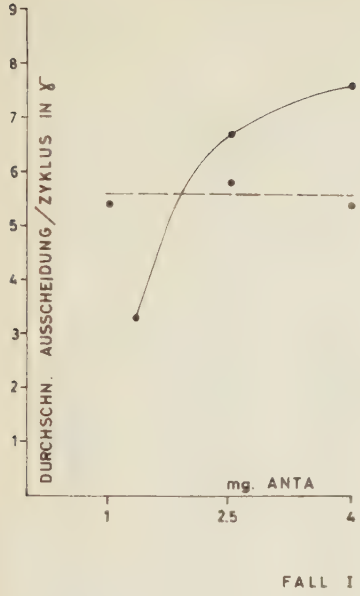


ABBILDUNG 15

——— Östriolausscheidung bei Pat. A. R. im Leerzyklus.
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. nach Einnahme von 4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 6.-25. Zyklustag (s. Text).

Trotz des stark schwankenden Verlaufs der Basaltemperaturkurve ist monophasischer Verlauf zu erkennen. Der Mittelwert liegt zu Zyklusbeginn um 0,3 °C höher als im Normzyklus. Wie im vorangehenden 2,5 mg-Zyklus hat die am 27. Tag einsetzende Entzugsblutung eine Dauer von sechs Tagen.

Das Verhalten der Durchschnittsausscheidung des Östron/Östradiol und des Östriol bei verschieden hoher Dosis ANTA bei Frau A.R. ist in der folgenden Abbildung 16 Fall I dargestellt.
Gegen die tägliche Dosis ANTA in mg ist die durchschnittliche Ausscheidung pro Tag in den drei Zyklen in Gamma für die Östron/Östradiolfraktion (durchgezogene Kurve) und die Östriolfraktion (gestrichelt) aufgetragen.
Während die Ausscheidung des Östriol in allen drei Zyklen ungefähr konstant bleibt, wächst die des Östron/Östradiol mit steigender Dosis ANTA an.



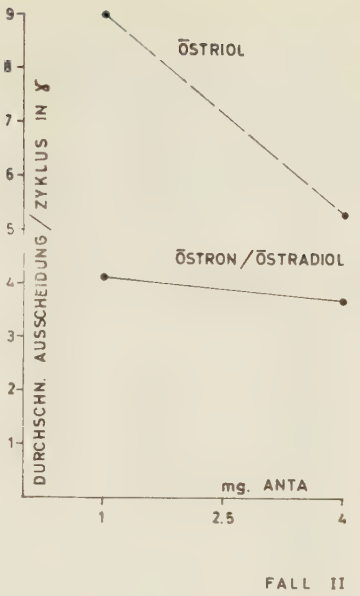


ABBILDUNG 16

(Erläuterungen s. Text Seite 32)

F A L L II

Frau E.F., 26 Jahre alt, Menarche mit 12 Jahren.
Regel: 28-32/3 mittelstarke Blutungen, keine Beschwerden.
Zwei normale Entbindungen, zwei Aborte.
Größe: 170 cm, Gewicht 65 kg
Die Patientin hatte 18 Monate lang Anovlar erhalten. Der folgende Leerzyklus ist der zweite nach Absetzen des Medikaments.

TABELLE 6 (Abbildung 7) Leerzyklus

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	36,5	650	1,0	0,2	6,1	7,3
10	36,5	575	1,8	0,3	7,5	9,6
12	36,7	825	3,5	1,3	13,5	18,3
14	36,5	715	5,8	1,9	10,8	18,5
16	36,7	620	7,5	3,2	8,6	19,3
18	36,4	990	6,9	4,0	8,6	19,5
20	36,4	465	9,1	5,0	18,3	32,4
22	37,2	1025	9,4	-	11,1	20,5
24	37,0	470	12,5	4,5	10,7	27,7
26	37,0	565	6,1	1,5	12,5	21,1
28	36,9	725	5,2	1,0	12,3	18,5

Mit den Bestimmungen wurde am 7. Tag des 29-tägigen Zyklus begonnen. Ovulationsmaximum und Maximum der Lutealphase sind am 19./20. Tag ausgeprägt. Die Basaltemperatur zeigt einen biphasischen Verlauf.
Menstruationsdauer: 4 Tage.
Tagesdurchschnittswert für die Gesamtöstrogene: 19,4 Gamma.
In der Proliferationsphase entfallen auf die Östron/Östradiolfraktion 7,4 Gamma und auf Östriol 10,5 Gamma. Dem entsprechen 10,0 Gamma und 11,7 Gamma in der Lutealphase.

TABELLE 7 (Abbildung 8)

Frau E. F.
1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 5.-24. Zyklustag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	36,6	940	3,4	-	4,9	8,3
10	36,7	985	2,8	-	3,6	6,4
12	36,7	1075	7,0	-	14,4	21,4
14	36,7	900	4,5	-	6,4	10,9
16	36,7	1015	5,9	1,9	12,9	20,7
18	36,7	725	4,1	1,0	6,8	11,9
20	36,9	1000	3,9	-	16,8	20,7
22	37,2	700	1,1	-	7,8	8,9
24	37,1	865	2,0	0,3	9,4	11,7
26	37,0	1335	2,5	0,5	7,0	10,0

Mit den Bestimmungen wurde am 7. Tag des 27-tägigen Zyklus begonnen. Die Basaltemperatur läßt einen thermogenetischen Effekt nicht deutlich erkennen, am 22. Tag steigt sie um 0,8 °C und bleibt bis zum Zyklusende auf diesem erhöhten Plateau.
Dauer der Entzugsblutung: 3 Tage.
Tagesdurchschnitt für die Gesamtöstrogene: 13,1 Gamma.
Dabei entfallen auf die Östron/Östradiolfraktion 4,1 Gamma, auf Östriol 9,0 Gamma.

TABELLE 8 (Abbildung 9)

Frau E. F.

4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 5. -24. Zyklustag

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
8	37,3	1730	1,4	2,0	6,3	9,7
10	37,1	1850	2,2	4,2	6,2	12,6
12	37,0	1620	5,5	-	6,0	11,5
14	37,1	1580	4,8	0,2	8,2	13,2
16	37,1	1400	1,4	1,1	5,1	7,6
18	37,0	1800	1,7	1,0	5,3	8,0
20	37,2	1500	1,9	-	4,6	6,5
22	37,1	1450	2,3	0,9	3,9	7,1
24	37,2	2100	3,0	0,5	3,5	7,0
26	37,2	1670	3,4	0,2	4,0	7,6
28	37,1	1340	2,8	0,6	4,6	8,0

Mit den Untersuchungen wurde am 7. Tag des 28-tägigen Zyklus begonnen.
Die Basaltemperatur zeigt deutlich den thermogenetischen Effekt des Präparates.
Dauer der Entzugsblutung: 3 Tage.
An Gesamtöstrogenen werden durchschnittlich 9,0 Gamma pro Tag ausgeschieden.
Der Anteil des Östron/Östradiol beträgt dabei 3,7 Gamma, der des Östriol 5,3 Gamma.

Bei Patientin E.F., dem Fall II, handelte es sich wieder um eine normal menstruierende Frau. Der Zyklus war regelmäßig 28-32/3, zwei normale Entbindungen und zwei Aborte deuteten bei der 26 Jahre alten Patientin auf das Vorhandensein regelmäßiger Ovulationen hin. Nach 18-monatiger Anovlarbehandlung (4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) wurden die Östrogene im zweiten normalen Zyklus bestimmt (Tabelle 6, Abbildung 7). Es handelte sich dabei um einen ovulatorischen Zyklus, wie schon aus dem biphasischen Verlauf der Basaltemperatur zu ersehen ist. Durch das am 21. Tag, dem Ovulationszeitpunkt aufgetretene Fieber (38,1° C), bedingt durch einen grippalen Infekt, kann der Anstieg der Basaltemperatur zwar nicht genau verfolgt werden, jedoch befindet sie sich ab dem 22. Zyklustag bis zur Menstruation auf einem um 0,5° C höher liegenden Plateau. Am 30. Tag, dem zweiten des folgenden Zyklus, sinkt sie dann um 1° C ab. Die Gesamtöstrogenausscheidung liegt bei durchschnittlich 19,4 Gamma pro Tag. In allen Fraktionen ist ein treppenstufenartiger Anstieg bis zum 19./20. Tag, dem Tiefpunkt der Basaltemperatur, zu finden. Die Gesamtöstrogenausscheidung beträgt hier 32,4 Gamma und muß als Ovulationsmaximum angesehen werden. Nach kurzem Abfall in der Östrogenausscheidung kommt es am 21./22. Tag zum erneuten Anstieg der Gammawerte in allen drei Fraktionen, besonders aber beim Östriol. Mit einem Tagesdurchschnitt von 11,7 Gamma hat es in dieser Zyklusphase den Hauptanteil an den Gesamtöstrogenen.

Mit 29 Tagen war der Zyklus gegenüber der Zeit vor der Anovlarbehandlung nicht verlängert (Regel: 28-32).

Frau E.F. erhielt dann im folgenden Zyklus 1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 5. bis zum 24. Tag verordnet. Die gefundenen Östrogenwerte sind aus Tabelle 7 und Abbildung 8 zu ersehen. Östradiol war an zwölf Tagen nicht nachweisbar. Die Östronfraktion zeigte in der ersten Zyklushälfte höhere Werte mit einem Maximum am 11./12. Tag (7,0 Gamma), die dann bis zur am 28. Tag einsetzenden Entzugsblutung hin abfielen.

Auffallend sind die in Zyklusmitte stark schwankenden Werte für das Östriol. In Abbildung 17 sind dessen Ausscheidungsmengen im Leerzyklus denen im 1-mg-Zyklus gegenübergestellt.

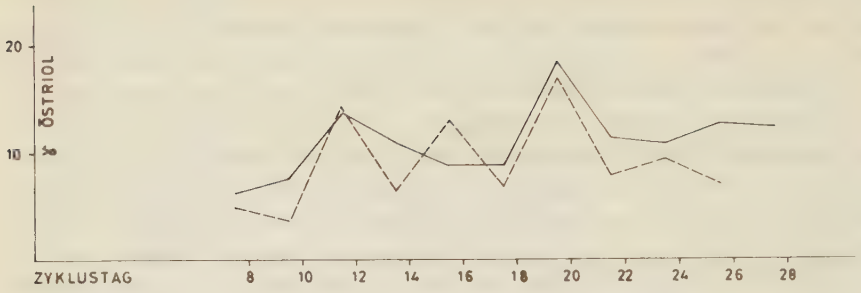


ABBILDUNG 17

—— Östriolausscheidung bei Pat. E. F. im Normzyklus (= zweiter Absetzzyklus nach 18 monatiger Anovlarbehandlung).
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. nach Einnahme von 1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 5.-24. Zyklustag (s. Text).

Der Tagesdurchschnitt für das Ostriol beträgt 9,0 Gamma gegenüber 10,9 Gamma im Normzyklus. Das bedeutet eine Verringerung von 17,9 %. Auffallend ist, daß sich in beiden Zyklen die Östriolausscheidungen für den 11./12.- und den 19./20. Tag, dem Ovulationszeitpunkt im Normzyklus, fast entsprechen. Allerdings fällt die Ausscheidung im 1-mg-Zyklus wieder ab, wenn im Normzyklus das Lutealmaximum erscheint.
Die Basaltemperaturkurve weist zwei Punkte auf, nach denen ein höheres Plateau erreicht wird. Diese Punkte entsprechen dem 9. und dem 21. Zyklustag. An diesen Tagen sind die gefundenen Östrogenwerte ausgesprochen niedrig (6,4 Gamma und 8,9 Gamma Gesamtöstrogene). Östradiol war dabei in beiden Fällen nicht nachweisbar.

Die nächsten beiden Zyklen bei Patientin E. F. wurden nicht untersucht. Die Werte des folgenden Zyklus, in dem sie Anovlar vom 5.-24. Tag erhielt, sind aus Tabelle 8 und Abbildung 9 zu ersehen. Zu Zyklusbeginn liegt die Gesamtöstrogenausscheidung um durchschnittlich 60 % höher als vom 15. Zyklustag an. Für das Östriol ist dieser Abfall aus Abbildung 18 zu erkennen.

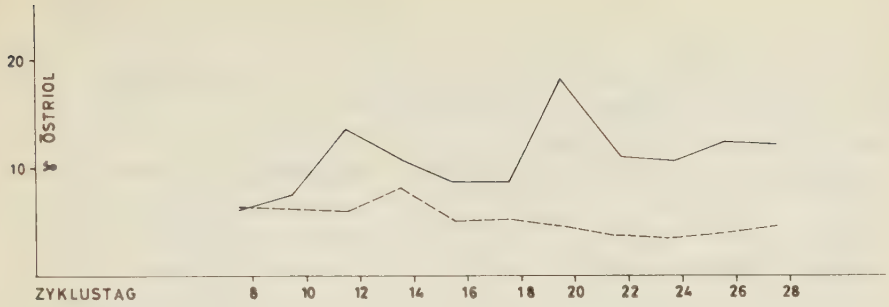


ABBILDUNG 18

——— Östriolausscheidung bei Pat. E.F. im Normzyklus (= zweiter Absetzsetzzyklus nach 18-monatiger Anovlarbehandlung).
----- Östriolausscheidung bei derselben Pat. nach Einnahme von 4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ vom 5.-24. Zyklustag (s. Text).

Die Östriolausscheidung war gegenüber der des Normzyklus um 51,6 % erniedrigt.
Die Basaltemperatur steigt nach der Einnahme des Präparates um 0,3 °C und bleibt dann auf dem erhöhten Niveau.
In Abbildung 16 Fall II ist die durchschnittliche Tagesausscheidung der beiden Hemmzyklen für die Östron/Östradiol- und die Östriolfraktion eingezeichnet. Im Gegensatz zu Patientin A.R. (Fall I) erhöht sich die Östron/Östradiolausscheidung nicht mit steigender Dosis ANTA. Die Östriolwerte fallen ab, während sie im 1. Fall etwa konstant bleiben.

F A L L III

Frl. N. K., 22 Jahre alt, Menarche mit 12 Jahren, O-Para.
Regel: 30-35/4-5 (das nach 12 Monaten Etalontin, vorher unregelmäßig 28-60/5). Blutung normal stark, etwas Dysmenorrhoen.
Größe: 156 cm, Gewicht: 50 kg
1. Absetzzyklus nach 12 Monaten Etalontin (2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ)

TABELLE 9 (Abbildung 10)

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
16	36,8	480	1,3	0,1	3,0	4,4
18	37,0	460	0,9	-	4,1	5,0
20	36,9	470	2,7	-	7,2	9,9
22	36,5	500	1,3	0,2	4,0	5,5
24	36,4	500	0,8	-	5,8	6,6
26	36,4	500	5,4	3,9	11,8	20,5
28	36,6	450	4,4	2,8	3,8	11,0
30	36,7	460	7,3	-	7,7	15,0
32	36,9	485	1,8	4,9	7,1	13,8
34	36,9	455	3,6	-	14,9	18,5
36	37,1	415	8,3	0,1	12,1	20,5
38	37,1	550	2,3	-	16,6	18,9
40	37,1	395	1,9	0,1	8,3	10,3

Mit den Bestimmungen wurde am 15. des 41 Tage langen Zyklus begonnen. Östradiol war nicht immer nachweisbar. Am 25./26. Zyklustag kommt es zu einem Ausscheidungsmaximum in allen drei Fraktionen, ein erneuter Anstieg, besonders ausgeprägt beim Östriol ist am 33. Tag zu verzeichnen. Die Basaltemperatur hat einen biphasischen Verlauf. Menstruationsdauer: 5 Tage. Bei einem Tagesdurchschnitt von 12,3 Gamma für die Gesamtöstrogene entfallen in der Proliferationsphase auf Östron/Östradiol 2,8 Gamma, in der Lutealphase 5,4 Gamma. Für Östriol liegen die entsprechenden Werte bei 5,9 und 10,1 Gamma.

TABELLE 10 (Abbildung 11)

Frl. N. K.

2. Absetzzyklus nach 12 Monaten Etalontin (2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ)

Zyklus-tag	Basal-tempe-ratur °C	Urin in 24 h ccm	Östron Gamma	Östradiol Gamma	Östriol Gamma	Gesamt-östro-gene Gamma
9	36,5	375	1,7	0,4	1,9	4,0
11	36,8	490	1,0	0,4	2,3	3,7
13	36,6	375	0,8	0,6	5,6	7,2
15	36,8	390	1,7	1,4	6,9	10,0
17	36,6	435	1,2	1,5	12,7	15,4
19	36,8	480	0,5	2,5	14,3	17,3
21	36,6	410	4,6	1,9	17,4	23,9
23	36,8	390	4,4	2,1	9,1	17,7
25	36,7	560	7,6	3,5	15,2	26,3
27	37,0	540	2,8	2,2	6,2	11,2
29	37,1	520	7,3	2,6	11,9	21,8
31	37,2	590	2,1	1,7	13,7	17,5
33	37,2	550	5,6	2,0	12,5	20,1
35	36,9	475	3,7	1,9	9,0	14,6

Mit den Bestimmungen wurde am 8. Tag des 35 Tage langen Zyklus begonnen. Nach anfänglich niedrigen Ausscheidungswerten kommt es am 19./20. Tag zum Ovulationsmaximum und vom 26./27. Tag an zum Maximum der Lutealphase. Die Basaltemperatur hat einen biphasischen Verlauf. Menstruationsdauer: 4 Tage.

Bei einem Tagesdurchschnitt von 14,0 Gamma für die Gesamtöstrogene entfallen in der Proliferationsphase auf die Östron/Östradiolfraktion 4,2 Gamma, in der Corpus luteum-Phase 6,4 Gamma. Für das Östriol liegen die entsprechenden Werte bei 9,5 und bei 10,7 Gamma.

Bei Patientin N.K. (Fall III), 22 Jahre alt, handelte es sich um eine Frau, die vor der Etalontinbehandlung einen sehr unregelmäßigen Zyklus hatte (28-60/5). Nach Absetzen des Präparates war das Intervall mit 30-35/4-5 regelmäßiger. Die Patientin hatte keine Entbindungen und keine Aborte.
Der erste Absetzzyklus nach zwölf Monaten Etalontin (2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) hatte allerdings eine Länge von 42 Tagen. Die Ausscheidungswerte sind aus Tabelle 9 und Abbildung 10 zu ersehen. Die Basaltemperatur fiel mit Unterbrechungen vom 3.-25. Zyklustag. Am 26. Tag beginnt ein langsamer stufenartiger Anstieg bis zum 33. Tag, an dem ein um 0,6 °C höher liegendes Plateau erreicht wird. Am 41., einen Tag vor Einsetzen der Menstruation, fällt die Basaltemperatur.
Mit 12,3 Gamma Tagesdurchschnittswerten war die Östrogenausscheidung ausgesprochen niedrig. Die Bestimmungen, mit denen am 15. Zyklustag begonnen wurde, ergaben bis zum 25. Tag, also während des Abfalls der Basaltemperatur, sehr niedrige Werte. Östradiol war dabei an sechs Tagen nicht nachweisbar. Am 25./26. Tag ist in allen drei Fraktionen ein Ausscheidungsmaximum erreicht worden (5,4 Gamma Östron, 3,9 Gamma Östradiol, 11,2 Gamma Östriol), das als Ovulationsmaximum angesprochen werden muß. Während des nun folgenden Anstiegs der Basaltemperatur bis zum 35. Tag liegen die Werte wieder niedriger, um dann ein besonders in der Östriolfraktion ausgesprägtes Corpus-luteum-Maximum zu zeigen. Hier beträgt der Östriolanteil durchschnittlich 10,0 Gamma, in der Proliferationsphase dagegen 4,2 Gamma.
Beim zweiten Absetzzyklus (Tabelle 10, Abbildung 11) zeigt die Basaltemperatur wieder einen biphasischen Verlauf. Mit 14,0 Gamma pro Tag war die durchschnittliche Gesamtöstrogenausscheidung jedoch immer noch verhältnismäßig niedrig. Im Gegensatz zum ersten Absetzzyklus steigt die Östrogenausscheidung bis zum 24./25. Tag, dem Ovulationsmaximum stufenartig an und erreicht an diesem Tag insgesamt 26,3 Gamma. Das bedeutet gegenüber dem Ovulationsmaximum des ersten Absetzzyklus eine Zunahme um 5,8 Gamma. Nach kurzem Abfall am 26./27. Zyklustag folgt in allen Fraktionen ein erneuter Anstieg zum Maximum der Lutealphase. Abgesehen von geringen Schwankungen der Östrogenausscheidung bleiben die Werte dann bis zum Beginn der Menstruation am 35. Tag auf demselben Niveau.

Vier Wiederfindungsversuche ergaben die folgenden methodisch bedingten Arbeitsverluste:

Östradiol	14,6 %
Östron	14,1 %
Östriol	16,1 %

Aus den vier Versuchen ergaben sich Standartabweichungen der Meßwerte von ± 3 bis 4 Gamma für jede der drei Fraktionen. Die Unterschiede der Arbeitsverluste liegen also innerhalb der Meßgenauigkeit, so daß sie unberücksichtigt bleiben können.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Während der Einnahme von ANTA in verschieden hoher Dosierung, kombiniert mit jeweils 50 Gamma ÄÖ, oder auch bei Verabreichung der beiden Substanzen nach der Sequential-Methode werden von den Ovarien Östrogene gebildet. Die Drosselung der endogenen Östrogenproduktion ist dabei aus der Reduzierung der Östrogenausscheidung ungefähr zu ersehen. Hierbei muß beachtet werden, daß die Bestimmung von Östron, Östradiol und Östriol nach der Brown'schen Methode auch die Metabolite erfaßt, die sich von den verabreichten Steroiden herleiten. Hierauf weisen KAISER und BUCHHOLZ in ihren Arbeiten hin (11, 22). Untersucht wurde der Stoffwechsel von ANT (17-α-Äthinyl-19-Nortestosteron) durch BREUER, BROWN und BLAIR (6, 9).
19-Nortestosteron und seine Derivate werden in vivo zu 17-α-Äthinyl-Östradiol-17 ß veraromatisiert, das als Äthinyl-Östradiol-Methyläther in der Östradiolfraktion erscheint. Allein die Östriolfraktion ist unbeeinflußt und kann deswegen als signifikant für die Hemmwirkung gelten, die ANTA und ÄÖ auf die körpereigene Östrogenbildung ausüben.

Die Östrogenausscheidung der Patientin A.R. im Leerzyklus liegt mit 33,4 Gamma pro Zyklustag im Normbereich des Hormonlabors (Abbildung 1) und in dem von HAMMERSTEIN (18) angegebenen Variationsbereich für den ovulatorischen Zyklus (22,3 Gamma-43,2 Gamma). Auch die Basaltemperatur zeigt den erwarteten biphasischen Verlauf.
In dem folgenden Sequential-Zyklus (Tabelle 2, Abbildung 3) wird am 20. Tag beim Östradiol und Östriol ein Ausscheidungsmaximum erreicht. Da aber im Leerzyklus das Ovulationsmaximum am 15./16. Tag um 62 % darüber liegt und weiter die Basaltemperatur bis zum 21. Tag monophasisch verläuft, muß angenommen werden, daß es nicht zur Ovulation kam. Aus dem anfänglichen Anstieg der Östrogenausscheidung unter der Therapie kann geschlossen werden, daß eventuell zu Behandlungsbeginn ein wachsender Follikel vorhanden war. BUCHHOLZ (11) kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Er fand bei einer Patientinnengruppe, die allerdings Anovlar erhielt, einen unter dem Ovulationsgipfel gelegenen midcyclepeak in der Östrogenausscheidung. Aus dem weiteren Verlauf der Ausscheidungsdiagramme für die Östrogene und das Pregnandiol und aus der Basaltemperaturkurve konnte aber geschlossen werden, daß es nicht zur normalen Corpus-luteum-Funktion kam.
In dem starken Abfall der Östriolausscheidung nach dem 19./20. Tag kommt die größere Hemmwirkung des Kombinationspräparates auf die körpereigene Östrogenproduktion zum Ausdruck. Daß ÄÖ keinen thermogenetischen Effekt auszuüben vermag, zeigt der monophaische Verlauf der Basaltemperatur bis

zum 21. Zyklustag. Gegenüber dem Normzyklus war die Östriolausscheidung um durchschnittlich 43 % reduziert und zwar in der Zeit der Einnahme von ÄÖ allein um 29 % und während der Zeit der Einnahme der Kombination um 57 %.

Im folgenden 1-mg-Zyklus (Abbildung 4) war die durchschnittliche Tagesausschüttung des Östriols um 71,6 % verringert. Schon mit dieser Dosis ANTA ist eine Hemmung auf die körpereigene Östrogenproduktion erzielt worden, die KAISER (24) unter Anovlar- und Lyndioltherapie fand. Er beschreibt, daß hierbei die Werte für die Östriolfraktion um 50 bis 80 % gegenüber denen des Normzyklus erniedrigt sind. Der Anstieg der Basaltemperatur schon am Tag nach der ersten Einnahme des Präparates zeigt deutlich dessen thermogenetischen Effekt.

Im folgenden 2,5-mg-Zyklus (Abbildung 5) wurde die endogene Östrogenproduktion nicht weiter gedrosselt. Die Erhöhung der Ausscheidung des Östron/Östradiol gegenüber dem 1-mg-Zyklus um über 100 % muß auf die vermehrt anfallenden Metabolite zurückgeführt werden. Wieder zeigt der Basaltemperaturverlauf deutlich den thermogenetischen Effekt des Präparates.

Ebenfalls bleibt im 4-mg-Zyklus (Abbildung 6) die Hemmwirkung, gemessen an der Östriolausscheidung gleich. Wie schon Abbildung 13 und 14 zeigt auch Abbildung 15, daß die Östriolausscheidung innerhalb dieser drei gehemmten Zyklen ziemlich konstant ist. Die Schwankungen liegen in der Größe der Meßgenauigkeit für das Östriol von etwa $\pm$ 3 Gamma.

Durch vermehrt anfallende Metabolite des Präparates wird die Östron/Östradiolausschüttung im 4-mg-Zyklus weiter erhöht, jedoch steigt sie, wie man aus Abbildung 16 Fall I sieht, nicht linear mit der Dosis ANTA. Trotz gleicher Dosiserhöhung beträgt der Anstieg jetzt nur noch 13 %. BUCHHOLZ (11) beobachtete unter Anovlar eine Verschiebung der Östrogenfraktionen und folgerte daraus, daß sich eventuell der Stoffwechsel unter der Behandlung ändert. Es wäre denkbar, daß der Anteil von ÄÖ und ANTA, der sich in Östron und Östradiol umwandelt, bei erhöhter Dosis ANTA geringer wird. Die vermehrt anfallenden Metabolite würden dann in einer Form ausfallen, die mit der angewandten Methode nicht erfaßbar ist. Hierzu sind genauere Untersuchungen notwendig.

Bei der zweiten Patientin, Frau E. F., [illegible] n die Östrogenausscheidungen auf ein anderes Verhalten des Ovarium gegenüber derselben Dosis ANTA schließen. Im 1-mg-Zyklus (Abbildung 8) ist die Östriolausscheidung gegenüber der des vorangegangenen Leerzyklus nur wenig verringert (Abbildung 17). Zum Ovulationszeitpunkt des Leerzyklus zeigt die Östriolfraktion sogar ebenfalls ein Maximum; allerdings wurde an diesem Tag kein Östradiol und nur wenig Östron ausgeschieden, so daß es hier nicht zur Ovulation gekommen sein kann. Der

Verlauf der Basaltemperatur läßt den thermogenetischen Effekt des Präparates nicht deutlich hervortreten. An den Tagen, an denen sie jedoch höhere Niveaus erreicht, sind die Östrogenausscheidungen so niedrig, daß auch diese Tage nicht für eine Ovulation in Betracht kommen. Der Zyklus muß also als gehemmt angesehen werden. Bei Frau A.R. wurde die Östriolausscheidung gegenüber dem Normzyklus durch 1 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ um 71,6 % gesenkt, hier nur um 17,4 %. Auch unter der Annahme, daß bei Frau E.F. die Werte des Leer-, als des zweiten Absetzzyklus nach 18-monatiger Anovlarbehandlung erniedrigt waren, scheint doch eine verschieden starke Ansprechbarkeit auf ein und dieselbe Dosis vorzuliegen. Dieser Befund wird durch die Ergebnisse des 4-mg-Zyklus erhärtet (Abbildung 9). Hier kann schon wegen des weiteren Absinkens der Gammawerte für das Östriol (Abbildung 18) zum Zeitpunkt der Ovulation im Normzyklus gesagt werden, daß weder ein wachsender Follikel vorhanden war, noch es zum Aufbau eines Corpus luteum kam. Durchschnittlich war die Östriolausscheidung gegenüber dem Leerzyklus um 51,6 % verringert. Der 17,4 %igen Erniedrigung dieser Fraktion im 1-mg-Zyklus gegenübergestellt, ist durch die um 3 mg ANTA erhöhte Dosis das Endokrineum bezüglich der Östrogenausschüttung erheblich weiter gedrosselt worden. Die Reduzierung der Östriolausscheidung liegt damit in dem Bereich, den KAISER (24) bei dieser Dosis ANTA fand.

Im Gegensatz zum 1-mg-Zyklus zeigt die Basaltemperatur deutlich den thermogenetischen Effekt des Gestagens.

In Abbildung 16 ist das verschiedene Verhalten der Östrogenfraktionen bei Frau A.R. (Fall I) und Frau E.F. (Fall II) dargestellt. Im Gegensatz zu Fall I fiel bei der zweiten Patientin die Östriolausscheidung bei Dosiserhöhung um 3 mg ANTA um 41 % und erreicht damit den konstanten Durchschnittswert der Patientin A.R. Die Östron/Östradiolausscheidung steigt trotz der vermehrt anfallenden Metabolite nicht an. Aus dem Verhalten der beiden Fraktionen geht also hervor, daß bei Frau E.F. die körpereigene Östrogenproduktion durch eine Dosiserhöhung weiter reduziert wurde, während bei Frau A.R. schon mit der kleinsten angewandten Dosis die maximale Hemmwirkung erreicht wurde. Der Vergleich bestätigt die Ergebnisse von PEETERS et al. (34), der aus seinen Untersuchungen folgerte, daß die optimale Dosis von ANTA und ÄÖ für jede Frau festgelegt und fortlaufend angepaßt werden muß.

Die Minimaldosis zur Ovulationshemmung lag jedoch in beiden untersuchten Fällen unter der im Anovlar enthaltenen Dosis von 4 mg ANTA.

Wir kommen jetzt zur Besprechung der Absetzzyklen.

Der Leerzyklus der Frau E.F. war der zweite Absetzzyklus nach 18-monatiger Anovlarbehandlung. Er war mit 29 Tagen nicht gegenüber früheren Zyklen verlängert. Das steht im Gegensatz zu Befunden anderer Autoren (16, 17, 22, 24,

25, 28, 29, 45, 46). Mit den Angaben von KAISER (22, 24, 25) und LORAINE (28, 29) stimmt dagegen die niedrige Östrogenausscheidung überein, die besonders zu Zyklusanfang etwa um die Hälfte unter den Durchschnittswerten des Hormonlabors liegt (Abbildung 1).

Bei Fräulein N. K. ist im ersten Absetzzyklus nach 12-monatiger Etalontinbehandlung der langsame Basaltemperaturabfall vom 3.-26. Tag auffallend. Besonders KAISER führt diesen Befund in seinen Arbeiten an (24, 25). Trotz der besonders beim Östradiol geringen Östrogenausscheidung handelte es sich um einen biphasischen Zyklus. Dabei ist bemerkenswert, daß zu Zyklusbeginn kein treppenstufenartiger Anstieg der Östrogenausscheidung bis zum Ovulationsmaximum gefunden wurde. Zwar ist die Östrogenausscheidung gegenüber der Norm (Abbildung 7) stark verringert, das Diagramm zeigt aber mit Ovulations- und Lutealmaximum regelrechten Verlauf. Eine Übereinstimmung mit der biphasischen Basaltemperaturkurve ist vorhanden.

Auch der folgende Zyklus ist ovulatorisch, Basaltemperatur und Östrogenausscheidung zeigen typischen Verlauf.

Zum Vergleich der beiden Absetzzyklen legen wir um den Tag der Ovulation ein symmetrisches Intervall von 20 Tagen. Hier ergibt sich für die Gesamtöstrogene ein Mittelwert von 11,9 Gamma im ersten und von 17,8 Gamma im zweiten Zyklus pro Tag. Das entspricht einem Anstieg um 50 %. Dabei wird die Ausscheidungsmenge des Östradiols allein fast verdoppelt. Dieser Zuwachs in der Östrogenausscheidung ist vor allem auf deren Vermehrung in der Proliferationsphase zurückzuführen. Auch jetzt noch liegt der Tagesdurchschnitt fast 60 % unter den Normwerten (18, Abbildung 1). Zu bedenken ist, daß bei Patientin N. K. der Zyklus vor der Behandlung sehr unregelmäßig war (28-60/5) und wahrscheinlich eine regelrechte Ovarialtätigkeit nicht vorlag. Die lange Östrogen/Gestagen-Therapie verkürzte das Menstruationsintervall, das danach bei 41/4 und 35/4 lag.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die ersten Zyklen nach Langzeitbehandlung zwar ovulatorisch waren, die Östrogenausscheidung aber bis zu 63 % unter der Norm lag.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem durch NOCKE erweiterten BROWN'schen Verfahren zur Östrogenbestimmung im Harn wurden die Ausscheidungsmengen von Östron, Östradiol und Östriol bei 3 Frauen in einem Normzyklus, 6 "Hemmzyklen" und 3 "Absetzzyklen" gemessen und mit den dazugehörigen Basaltemperaturkurven verglichen.

Als Progestagen wurde ANTA (17-α-Äthinyl-19-Nortestosteronacetat) in verschieden hoher Dosierung kombiniert mit jeweils 50 Gamm ÄÖ (Äthinylöstradiol) verwandt. In einem Fall wurden beide Komponenten nach der "Sequentialmethode" verabreicht, und zwar vom 5.-19. Zyklustag 50 Gamma ÄÖ allein, vom 20.-24. Tag 50 Gamma ÄÖ mit 2,5 mg ANTA kombiniert.

Als bestes Maß für die Hemmwirkung, die ANTA und ÄÖ auf die ovarielle Östrogenproduktion ausüben, gilt die Verminderung der Östriolausscheidung gegenüber der des Normzyklus.

Das Ausscheidungsdiagramm des ovulatorischen Leerzyklus der Patientin A.R. zeigte mit einem Ovulations- und Lutealmaximum einen regelrechten Verlauf der Östrogenausscheidung. Eine Übereinstimmung mit der biphasischen Basaltemperatur war vorhanden.

Im folgenden Sequentialzyklus zeigte das Ausscheidungsdiagramm der Östrogene anovulatorischen Verlauf. Gegenüber dem Normzyklus war die Östriolausscheidung um durchschnittlich 41 % reduziert, und zwar in der Zeit der Einnahme von ÄÖ allein um 26 % und während der Einnahme der Kombination ÄÖ mit ANTA um 45 %. In den folgenden 3 Zyklen wurde der Patientin ANTA in einer Dosierung von 1 mg, 2,5 mg und 4 mg jeweils mit 50 Gamma ÄÖ gegeben. In jedem Fall lag die Östriolausscheidung trotz des unterschiedlichen Progestagenanteils um rund 70 % unter der des Normzyklus.

Demgegenüber zeigte die Östron/Östradiolausscheidung einen Anstieg bei höherer Dosierung, der auf die vermehrt anfallenden Metabolite des zugeführten Progestagens zurückgeführt werden muß. Eine Proportionalität zwischen Dosis und Ausscheidung konnte jedoch in dieser Fraktion nicht festgestellt werden.

Bei Frau E.F. wurde zunächst der zweite Absatzzyklus nach 18-monatiger Anovlarbehandlung (4 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ) bestimmt. Er erwies sich als ovulatorisch, allerdings lagen die Östrogenausscheidungen um etwa 40 % unter den Normwerten des Hormonlabors (Abbildung 1).

Die Patientin erhielt im folgenden Zyklus 1 mg ANTA und dann 4 mg ANTA täglich, jeweils mit 50 Gamma ÄÖ kombiniert. Beide Zyklen waren gehemmt, jedoch lag die Östriolausscheidung im 4-mg-Zyklus um weitere 41 % niedriger als im 1-mg-Zyklus. Die Östron-Östradiolausscheidung zeigte keinen Anstieg

bei der größeren Progestagendosis.
Bei Fräulein N. K. wurden die ersten beiden Absetzzyklen nach 12-monatiger Behandlung mit 2,5 mg ANTA + 50 Gamma ÄÖ bestimmt. Beide Zyklen waren ovulatorisch.
Der Basaltemperaturabfall war zu Beginn des ersten Zyklus verlangsamt und die Östrogenausscheidung zeigte hier besonders niedrige Werte. Die Gesamtöstrogenausscheidung lag im ersten Zyklus um 62 %, im zweiten um 57 % unter den Normwerten des Hormonlabors (Abbildung 1). Die Zunahme im zweiten Absetzzyklus gegenüber dem ersten ist vor allem auf die vermehrte Östrogenausscheidung in der Proliferationsphase zurückzuführen. Die Zyklen waren mit 41 und 35 Tagen gegenüber den folgenden um 5 bis 10 Tage verlängert.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Östrogenbildung in einem Sequentialzyklus höher liegt als bei der Anwendung von Östrogen-Progestagen-Kombinationen. Abgestufte Dosierungen lassen erkennen, daß die Hemmung sich mit höherem Progestagenanteil verstärken kann, daß aber auch schon mit relativ niedriger Progestagendosis das Maximum erreicht sein kann.
In den ersten Absetzzyklen liegt die Östrogenausscheidung trotz ovulatorischen Verlaufs niedriger als sonst.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. R. KAISER für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bedanken. Ebenso großen Dank schulde ich Herrn Dr. med. E. DAUME, der mir wichtige Hinweise gab. Bei der Laborarbeit fand ich Unterstützung durch Fräulein ROGOWSKI, die mir mit Ratschlägen sehr geholfen hat.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1 Bagget, B., Engel, L. L., Savard, K., Dorfman, R. I.:
The conversion of testosterone-3-C^{14} to estradiol-17 ß by human ovarian tissue.
J. Biol. Chem. 221, 931 (1956)

2 Beer, C. T., Gallagher, T. F.:
Excretion of estrogen metabolites by humans.
J. Biol. Chem. 214, 335 (1955)

3 Breitner, J., Eichstädter, A.:
Zur Methodik der quantitativ-chemischen Östrogenbestimmung im Harn.
Ärztl. Forschung 8, 457 (1954)

4 Breuer, H.: Vorkommen, Biogenese und Stoffwechsel der Östrogene.
Zschr. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch. 11, 2/3 (1960)

5 Breuer, H., Nocke, L., Pangels, G.:
Untersuchungen über den zeitlichen Ablauf der 6- und 16-α-Hydroxylierungen von Östrogenen durch Rattenleberschnitte.
Acta endocrin. 34, 359 (1960)

6 Breuer, H.: Studies on the metabolisme of 17-α-ethinyl-19-nortestosterone.
Int. J. Fertil. 9, 181 (1964)

7 Brown, J. B.: A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine.
The Biochem. J. 60, 185 (1955)

8 Brown, J. B.: The relationship between urinary oestrogens and oestrogens produced in the body.
J. of Endocrin. 16, 202 (1957)

9 Brown, J. B., Blair, H. A. F.:
Urinary oestrogen metabolites of nor-ethisterone and its esters.
Proc. roy. Soc. Med. 53, 433 (1960)

10 Buchholz, R., Nocke, L., Nocke, W.:
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 53, 433 (1960)

11 Buchholz, R., Nocke, L., Nocke, W.:
The influance of gestagens on the urinary excretion of pituary gonadotropins, estrogens and pregnandiol in the postmenopause and during the menstrual cycle.
Int. J. Fertil. 9, 231-251 (1964)

12 Friedgood, H.B., Garst, J.B., Haagen-Smit, A.J.:
A new method for the separation of androgens from estrogens and for the partition of estriol from the estrone-estradiol fraction.
J. Biologic. Chem. 174, 523 (1948)

13 Gesenius, H.: Orale Empfängsniverhütung.
Med. Klinik 58, 22:897 (1963)

14 Hahn, H.: Testierung, Wirkung und Bewertung des Äthinylöstradiols.
Zbl. für Gynäk. 73, 7:781 (1951)

15 Haller, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 211 (1962)

16 Haller, J., König, A.:
Hormonausscheidung unter und nach Langzeitbehandlung mit ovulationshemmenden Östrogen-Gestagenkombinationen.
Verh. 35. Tag. dtsch. Ges. Gyn. München 13.-17. 10. 1964

17 Haller, J., König, A., Poliwoda, H.:
Hormonausscheidungs- und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler Östrogen-Gestagen-Behandlung.
Geburtsh. und Frauenheilk. 25, 215 (1965)

18 Hammerstein, J.: Hormonanalytische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Korrelation im biphasischen Menstruationszyklus der Frau.
Archiv für Gynäk. 196, 504 (1962)

19 Heller, C. G.: Effect of enovid and 17-α-ethinyl-19-nortestosterone on daily urinary gonadotropin- and estrogenexcretion and on premenstrual tension and on other menstrual disorders.
Proc. 19-Nor Progestional Steroid, Chicago, Searle Res. Lab. 97 (1957)

20 Inhoffen, H. H., Logemann, W., Hohlweg, W., Serini, A.: Untersuchungen in der Sexualhormonreihe.
Bericht dtsch. Chem. Gesellsch. 71, 1024 (1938)

21 Junkmann, K.: Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene.
Dtsch. med. Wschr. 88, 2325 (1963)

22 Kaiser, R.: Hormonale Ovulationshemmung.
Dtsch. med. Wschr. 88, 2325 (1963)

23 Kaiser, R., Mackert, B., Keyl, W.: Die zeitliche Korrelation zwischen dem Gonadotropin- und Östrogenmaximum und dem Basaltemperaturanstieg im Zyklus.
Arch. Gynäk. 199, 414-422 (1964)

24 Kaiser, R.: The inhibition of ovulation with oral progestive substances.
Internat. J. Fertil. 9, 1:87-93 (1964)

25 Kaiser, R.: Hormonale Ovulationshemmung.
Beiträge zur Fertilität und Sterilität.
Enke, Stuttgart 87 (1964)

26 Kober, S.: Eine colorimetrische Bestimmung des Brunsthormons (Menformon).
Biochem. Z. 239, 209 (1931)

27 Lauritzen, C.: Vorschläge zu einer gezielten Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen.
Zeitschr. für Therapie, 2 (1964)

28 Loraine, J. A.: The effect of anti-ovulatory compounds on hormone excretion.
Internat. J. Fertil. 9, 155 (1964)

29 Loraine, J. A., et al.:
Oral progestional agents effects of longterm administration on hormone excretion in normally menstruating women.
Lancet, 7314: 902 (1963)

30 Maker, R. E., Rohrmann, E., Laurson, E. J., Wittle, E. L.:
The isolation of oestranediols from human non-pregnancy urine.
J. Americ. Chem. Soc. 60, 1901 (1938)

31 Maqueo, M., Perez-Vega, E., u. a.:
Comparison of the endometrial activity of three synthetic progestins used in fertility control.
Americ. J. Obstret. a. Gynec. 85, 4: 427 (1963)

32 Neumann, F., Kramer, M., Junkmann, K.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit 17-α-Äthinyl-19-nor-Testosteronacetat.
Suppl. ad Med. exp. (Basel) 11 (1964)

33 Nocke, W.: A study of the colorimetric estimation of oestradiol-AB, oestradiole-17-α, oestrone, oestriol and 16 epioestriol by the Kober reaction.
Biochem. J. 78: 593 (1961)

34 Peeters, F., van Roy, M., Oyen, H.:
Ovulationsunterdrückung durch Progestagene.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 1306 (1960)

35 Peeters, F., van Roy, M., Oyen, R., Snauwaert, R., van Tilborg, A.:
Medizinische Indikationen zur Unterdrückung der Ovulation.
Der Internist 5, 6, 246 (1964)

36 Pincus, G.: The hormonal control of ovulation and early developement.
Postgrad. Med. 24, 654 (1958)

37 Pots, P.: Testierung der peroralen Gestagenwirkung von ANTA.
Klin. Wschr. 36, 17: 824 (1958)

38 Puck, A., Korte, W., Hübner, K. A.:
Die Wirkung des Östriol auf Corpus uteri, Cervix uteri und Vagina der Frau.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1864 (1957)

39 Puck, A.: Der Einfluß des Östriol auf das Sekret der Cervix uteri.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 998 (1958)

40 Richter, R. H. H., Schreiner, W. E.:
Die temporäre hormonale Sterilisierung der Frau und ihre Problematik.
Therp. Umschau Nr. 10, 489-499 (1963)

41 Richter, R. H. H.: Bericht über die am 2. und 3. März 1963 in Brüssel abgehaltene Tagung der International Fertility Association.
Gynäcologica 156, 306-318 (1963)

42 Savard, K., Andre, K., Brooksbank, B. W. L., Reyneri, C., Dorfman, R. I., Heard, R. D. H., Jakobs, R., Solomon, S. S.:
The biosynthesis of oestrone and progesterone in the pregnant mare.
J. Biol. Chem. 231, 765 (1958)

43 Schreiner, W. E.: Die hormonale Antikonzeption.
Zbl. Gynäk. 85, 500 (1963)

44 Serchi, G.: Chim. e Biochim. 829 (1953)

45 Shearman, R. P.: Excretion of ovarian steroids in patients treatet with an "ovulation inhibitor".
Lancet 7274 : 197

46 Shearman, R. P.: The effect of the long-term use of "ovulation inhibitors" on the excretion of ovarian steroids.
Proc. 7th Conf. Int. Planned Parenthood Fed., Singapore 1963.
Excerpta med. Int. Congr. Ser. 72, 457 (1963)

47 Ufer, J.: Zur hormonalen Konzeptionsverhütung.
Med. Klinik 59, 27 : 1089 (1964)

48 Zander, J., Münstermann, A. M.:
Weitere Untersuchungen über Progesteron im menschlichen Blut und Gewebe.
Klin. Wschr. 32, 894 (1954)

49 Zander, J.: Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus. Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 876 (1957)

50 Zeller, S.: Das Verhalten der Östrogenfraktionen im Harn während der Proliferationsphase und Sekretionsphase des Zyklus. Diss. med. 1961

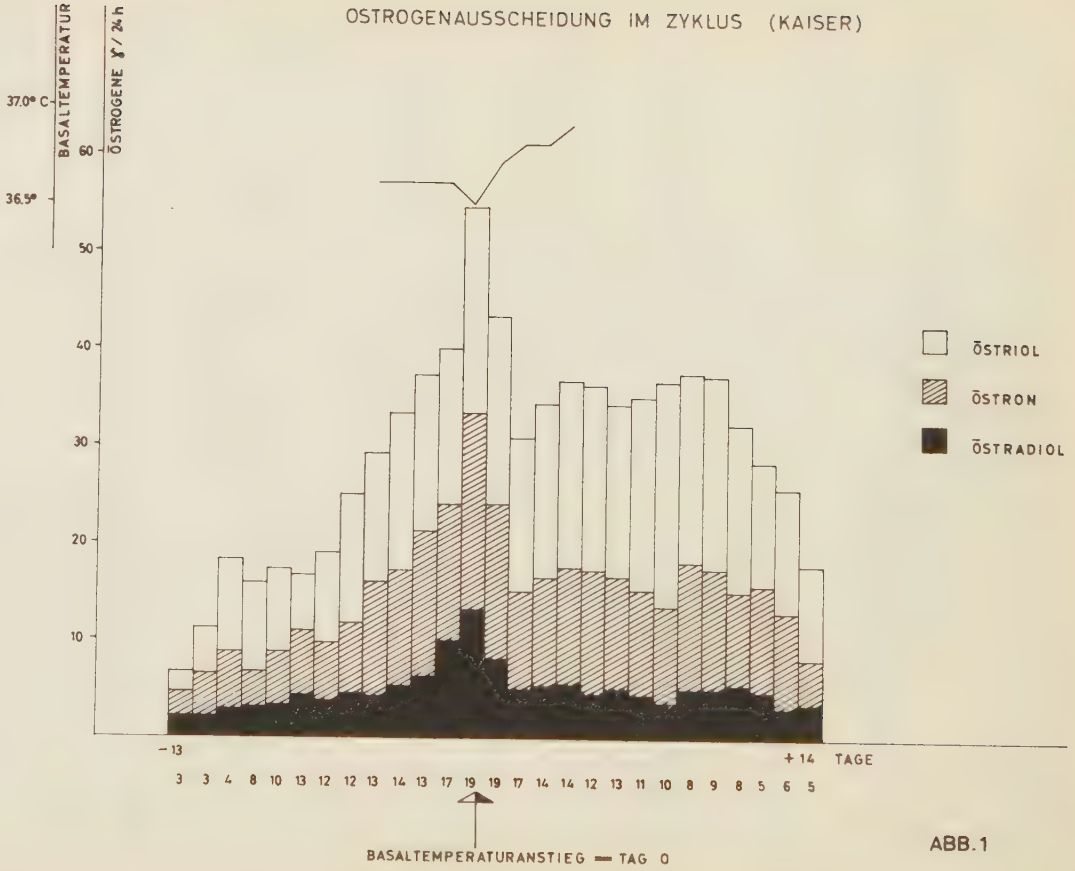

OSTROGENAUSSCHEIDUNG IM ZYKLUS (KAISER)
BASALTEMPERATUR
ÖSTROGENE µg/24h
37.0° C
36.5°
60
50
40
30
20
10
ÖSTRIOL
ÖSTRON
ÖSTRADIOL
– 13
+ 14
TAGE
3 3 4 8 10 13 12 12 13 14 13 17 19 19 17 14 14 12 13 11 10 8 9 8 5 6 5
BASALTEMPERATURANSTIEG = TAG 0

ABB.1

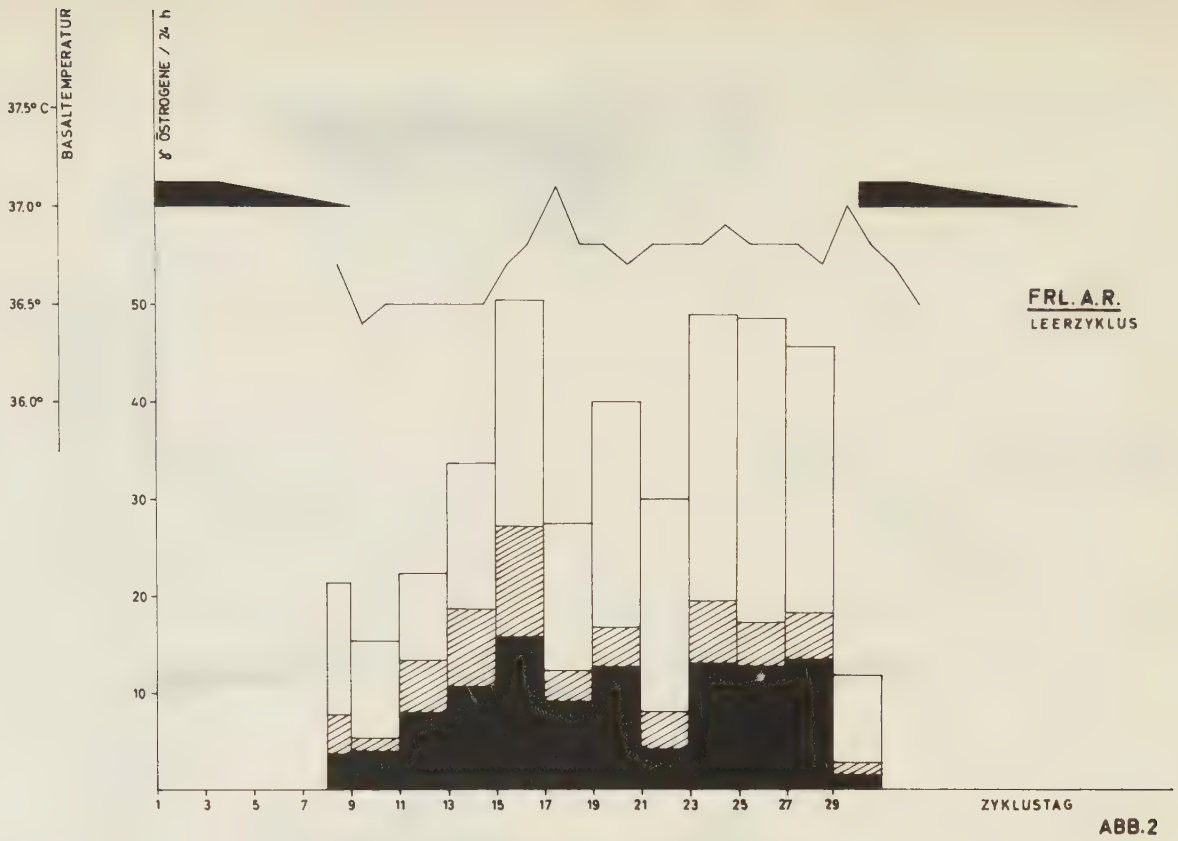

BASALTEMPERATUR
37.5° C
37.0°
36.5°
36.0°
γ ÖSTROGENE / 24 h
50
40
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
ZYKLUSTAG
FRL. A.R.
LEERZYKLUS

ABB.2

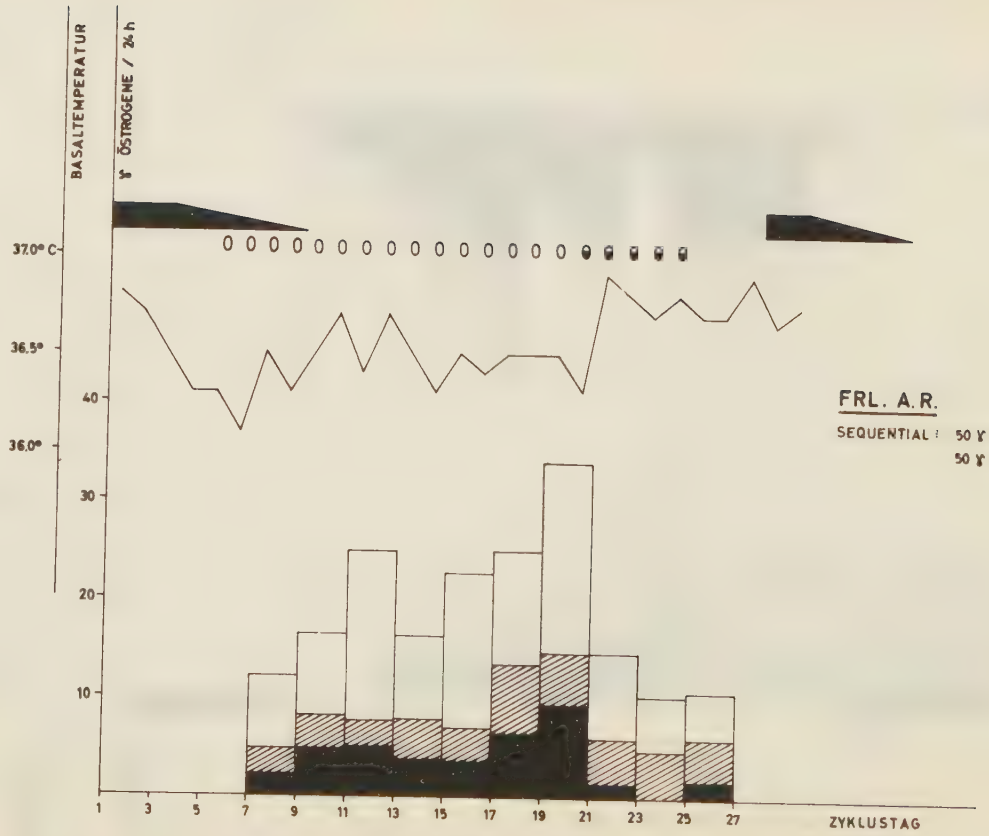

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37.0° C
36.5°
36.0°
40
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
ZYKLUSTAG
FRL. A.R.
SEQUENTIAL : 50 γ ÄÖ 9.– 19. Tag
50 γ ÄÖ + 2.5 mg ANTA 20.– 24. Tag

ABB.3

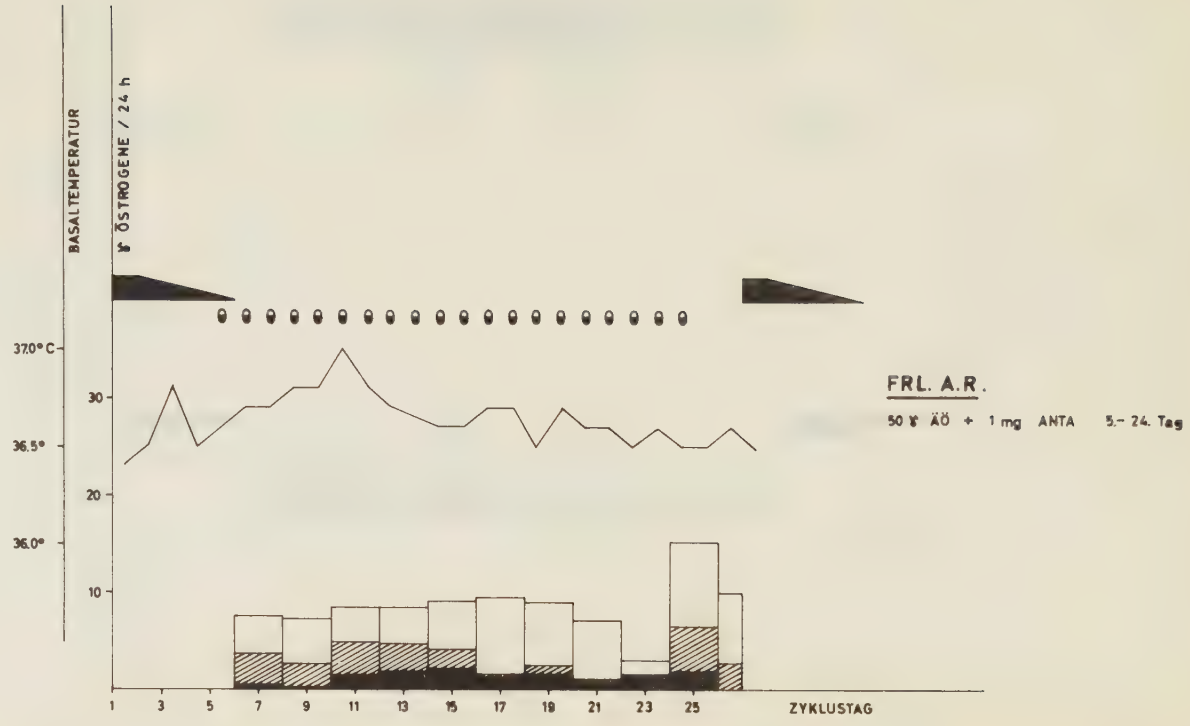

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37,0° C
36,5°
36,0°
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
ZYKLUSTAG
FRL. A.R.
50 γ ÄÖ + 1 mg ANTA 5.– 24. Tag

ABB. 4

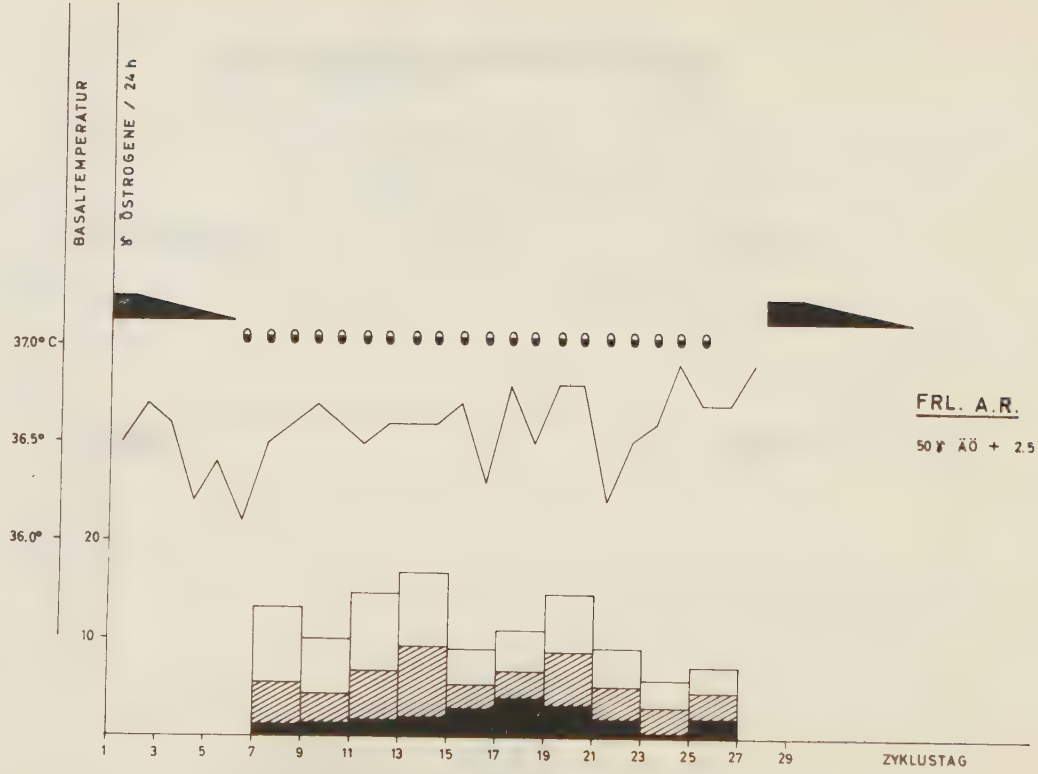

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37.0° C
36.5°
36.0°
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
ZYKLUSTAG
FRL. A.R.
50 γ ÄÖ + 2.5 mg ANTA 6.– 25.

ABB. 5

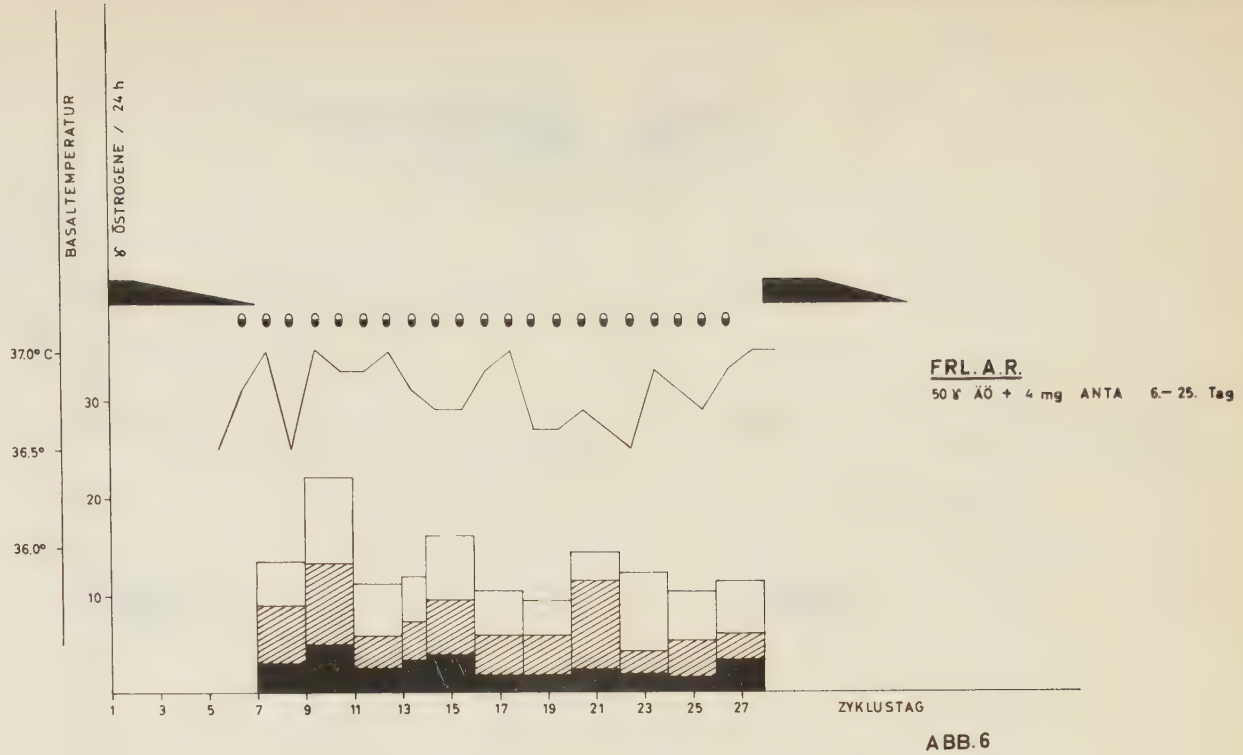

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37.0° C
36.5°
36.0°
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
ZYKLUSTAG
FRL. A.R.
50 γ ÄÖ + 4 mg ANTA 6.– 25. Tag

ABB. 6

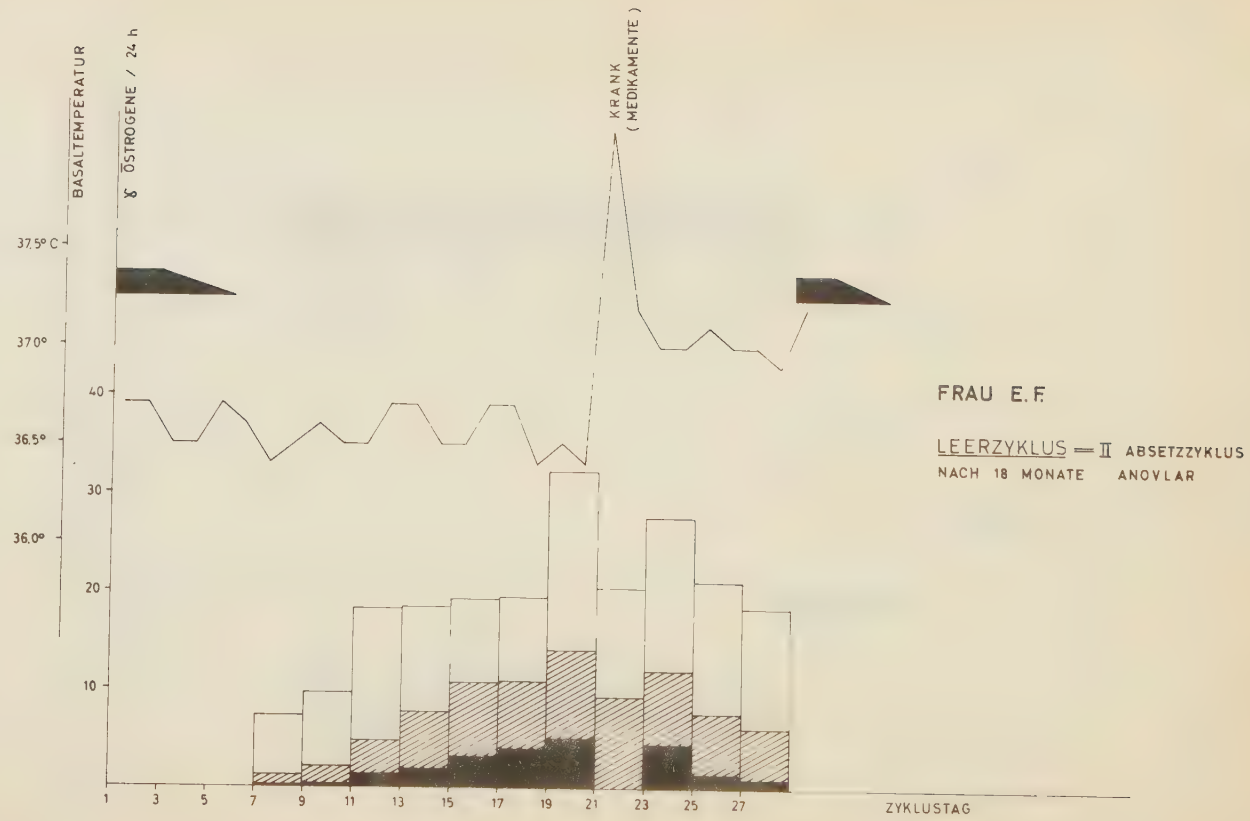

BASALTEMPERATUR
♂ ÖSTROGENE / 24 h
KRANK
(MEDIKAMENTE)
37.5° C
37.0°
36.5°
36.0°
40
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
ZYKLUSTAG
FRAU E.F.
LEERZYKLUS = II ABSETZZYKLUS
NACH 18 MONATE ANOVLAR

ABB. 7

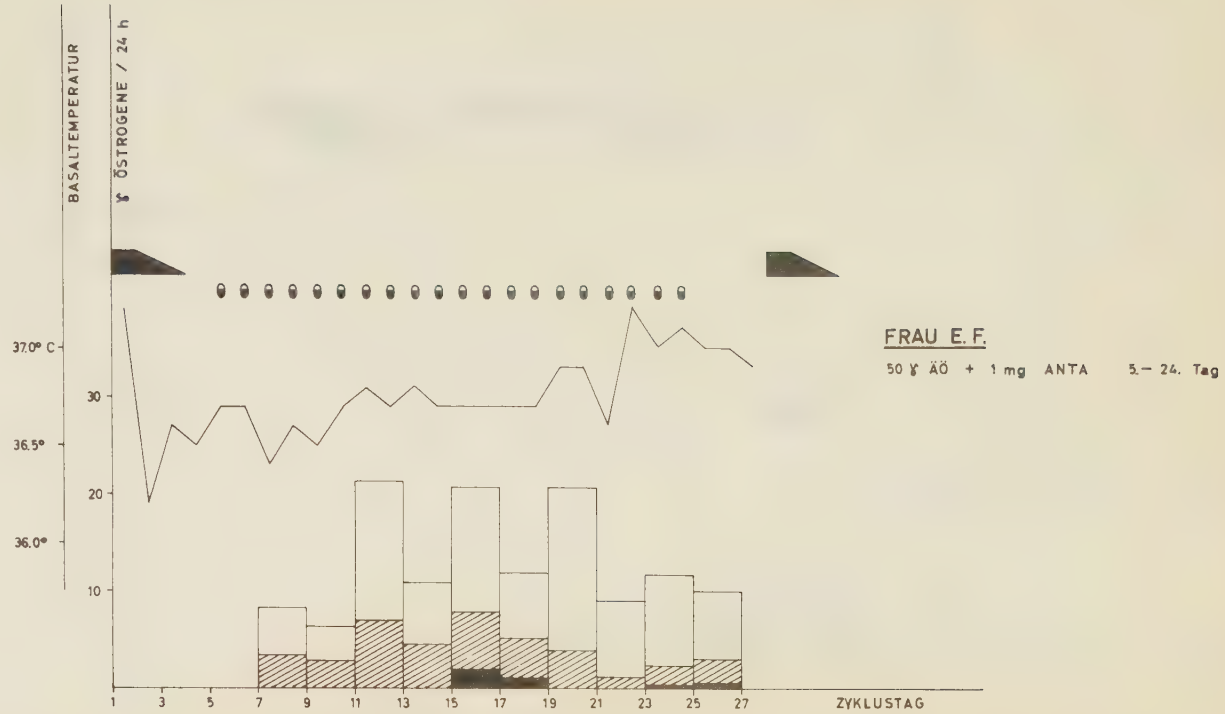

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37.0° C
36.5°
36.0°
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
ZYKLUSTAG
FRAU E. F.
50 γ ÄÖ + 1 mg ANTA 5.– 24. Tag

ABB. 8

BASALTEMPERATUR
γ ÖSTROGENE / 24 h
37.5° C
37.0°
36,5°
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
ZYKLUSTAG
FRAU E. F.
50 γ ÄÖ 4 mg ANTA

ABB.9

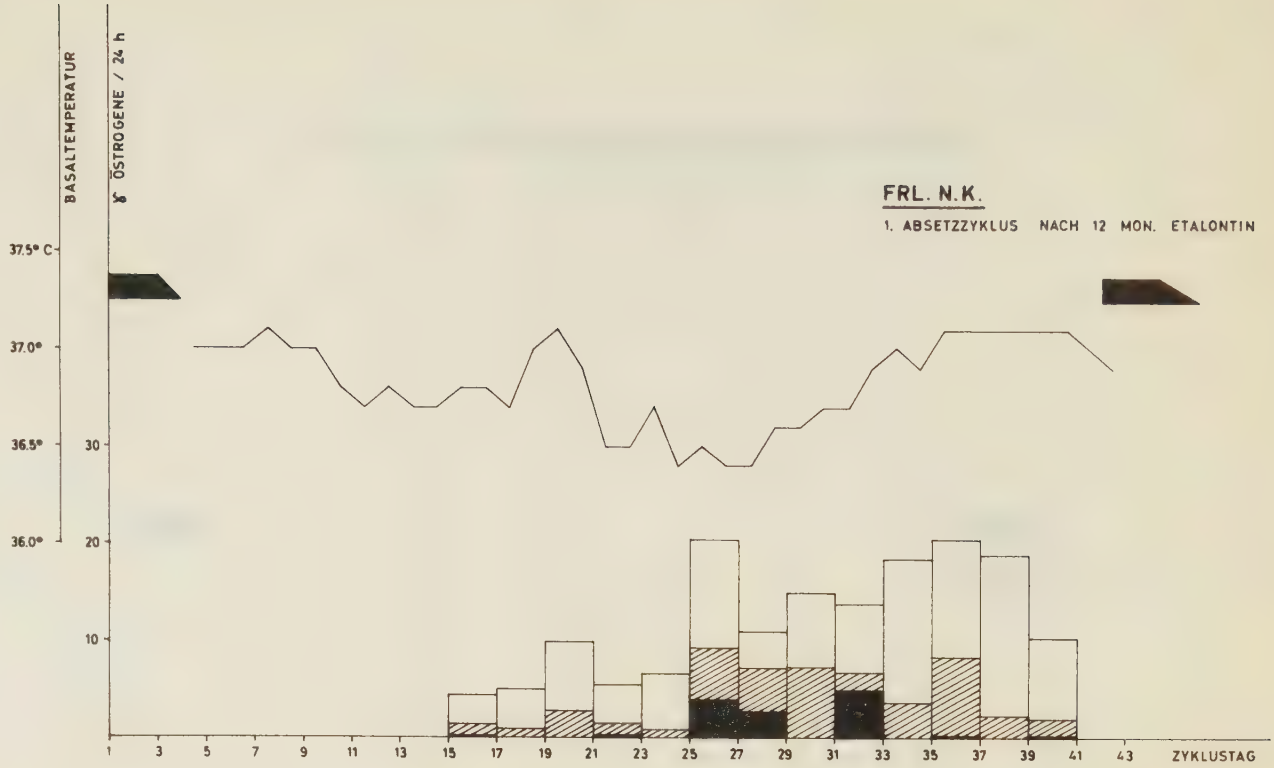

FRL. N.K.
1. ABSETZZYKLUS NACH 12 MON. ETALONTIN
BASALTEMPERATUR
ÖSTROGENE / 24 h
37.5° C
37.0°
36.5°
36.0°
30
20
10
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43
ZYKLUSTAG

ABB.10

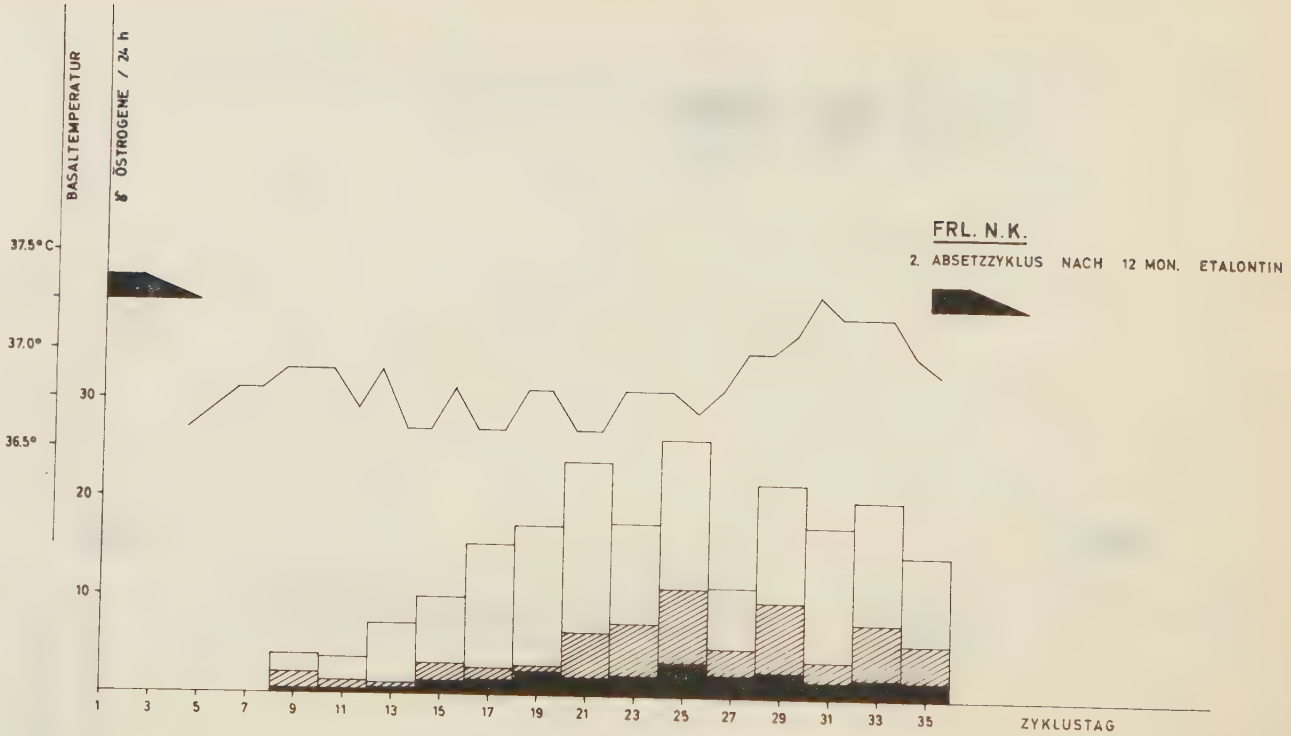

BASALTEMPERATUR
ß ÖSTROGENE / 24 h
37.5°C
37.0°
36.5°
30
20
10
1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
ZYKLUSTAG
FRL. N.K.
2. ABSETZZYKLUS NACH 12 MON. ETALONTIN

ABB. 11

LEBENSLAUF

Als Tochter des Großkaufmanns Alfred Ruhnau und seiner Ehefrau Dr. med. Gerda Ruhnau, geb. Jussas, wurde ich, Sabine Ruhnau, am 23. September 1940 in Künigsberg, Ostpreußen, als älteste Tochter geboren.

Unsere Heimat mußten wir 1945 verlassen und lebten zwölf Jahre in Oberfranken, wo meine Mutter eine Kassenpraxis ausübte. In Marktredwitz/ Oberfranken besuchte ich die Volksschule und wechselte am 1. September 1952 auf die dortige Oberrealschule über.

Im September 1957 zogen wir nach Bochum. Hier besuchte ich die Freiherr-vom-Stein-Schule, ein neusprachliches Mädchengymnasium. Am 2. März 1961 legte ich die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann im Sommer 1961 an der Universität Köln, wo ich am 17. Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach einem Semester in Wien studierte ich vom Wintersemester 1964/ 65 bis zum Wintersemester 1965/66 in München. In dieser Zeit führte ich an der 1. Frauenklinik der Universität im Labor von Professor Dr. med. Rudolf Kaiser die Östrogenbestimmungen durch, die dieser Arbeit zugrunde liegen.

Vom Sommersemester 1966 bis zum Sommersemester 1967 war ich an der Universität Kiel immatrikuliert, wo ich am 15. August 1967 das medizinische Staatsexamen ablegte.